

GUSTAVO HERDOÍZA-LEIVA

**ESTUDO DAS ALTERAÇÕES RENAIS EM PACIENTES
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA**

MICROALBUMINÚRIA POR ENSAIO IMUNOTURBIDIMETRICO, BETA 2-
MICROGLOBULINA (β 2-M) E PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL
(RBP) POR ENSAIOS IMUNOENZIMOMÉTRICOS.

Dissertação apresentada ao Colegiado
do Curso de Pós-Graduação em Medi-
cina Interna-Mestrado do Setor de Ciên-
cias da Saúde da Universidade Federal
do Paraná, como requisito parcial para
a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Rogério A. Mulinari

CURITIBA
1995

HERDOÍZA-LEIVA, Gustavo Fabián.

ESTUDO DAS ALTERAÇÕES RENAIIS EM PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA
MICROALBUMINÚRIA POR ENSAIO IMUNOTURBIDIMETRICO, BETA 2-MICROGLOBULINA [β 2-M] E PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL [RBP] POR ENSAIOS IMUNOENZIMOMÉTRICOS.

TESE [MESTRADO-MEDICINA-NEFROLOGIA]-UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

1. TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA 2. DISFUNÇÃO RENAL

“Alguém te apontou os defeitos, desconhecendo-te as qualidades. Outros te censuraram, asperamente, por esse ou aquele motivo.

No entanto, não te detenhas.

Recorda que, por piores que sejam as críticas destrutivas que te envolvam, Deus não te apagou a chama da fé e, nem te retirou a oportunidade de continuar trabalhando”.

EMMANUEL

Trabalho realizado no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com colaboração do Laboratório de Imunopatologia da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina. UNIFESP.

A **Maria Helena**, minha esposa, amiga e companheira, pelo seu apoio, pelo seu amor. Aos meus filhos, **Paulo Gustavo** e **Michelle Simone** como desculpas pelas horas de companhia que lhes foram roubadas, com muito amor.

Aos meus Pais, **Gustavo e Olga** pelo
seu exemplo de amor sem limites que
sempre me ofereceram.

Aos meus irmãos, **Patrícia, Hernán e
Mônica** porque acreditam em mim.

A **João Baran**, muito obrigado
a **Emilia G. Baran**, para quem só
posso expressar saudade.
A **Ricardo e Detinha, Rogério e
Alda** um abraço.

Aos amigos,
..o que ficou de alguém especial,
jamais será esquecido.

AGRADECIMENTOS

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - **CNPq**, pela concessão de bolsa de estudos.

Ao Professor **Rogério Andrade Mulinari**, orientador desta Dissertação, pelo estímulo à pesquisa científica e análise crítica sempre presentes e inestimáveis.

Ao Professor **Reginaldo Andrade**, pela amizade e co-orientação deste trabalho.

Ao Professor **Ricardo Pasquini**, pelo pioneirismo na área de Transplante de Medula Óssea na América Latina, e permitir a realização deste trabalho na Unidade de TMO do Hospital de Clínicas da UFPr.

Ao Professor **José Gastão Rocha de Carvalho**, que me iniciou na Nefrologia.

Ao Professor **Aparecido B. Pereira**, Chefe do Laboratório de Imunopatologia da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina Unifesp São Paulo, pelo excelente apoio científico recebido.

Ao Professor **Roberto Pirajá M. de Araújo**, coordenador do Mestrado de Medicina Interna UFPr, por sua amizade e estímulo.

A **Marcelo de Souza Silva**, do Laboratório de Imunopatologia da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina Unifesp São Paulo, pelo seu trabalho de dosar β 2-M, RBP e Microalbumina nos pacientes deste trabalho.

À **Sandra Sabricio de Mello** farmacêutica-bioquímica, pela disposição e dedicação em importantes determinações laboratoriais deste trabalho.

Ao Professor **José Sebastião Cunha Fernandes**, do Departamento de Genética da UFPr. pela paciência e sólida orientação estatística.

Ao **Corpo Médico** da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas UFPr.

À equipe de dentistas, enfermeiras, assistentes sociais, nutricionistas, fisioterapeutas, psicólogos, administradores e secretarias do Serviço de TMO, pelo seu trabalho anônimo porem, muito importante para a evolução e consolidação da Unidade.

Aos **pacientes** submetidos a transplante de medula óssea, razão da minha luta profissional.

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| RESUMO | 2 |
| ABSTRACT..... | 2a |
| 1. INTRODUÇÃO | 3 |
| 1.1 DADOS HISTÓRICOS | 3 |
| 1. 2.Disfunções renais no TMO..... | 4 |
| Tabela 1 Doenças passíveis de tratamento com transplante de medula óssea | 5 |
| 2. OBJETIVO | 14 |
| 3. MÉTODOS | 15 |
| 3.1 Casuística | 15 |
| 3.2. Coleta de amostras para determinação laboratorial..... | 17 |
| 3.3. Métodos estatísticos..... | 28 |
| Quadro I: Protocolo de investigação laboratorial | 29 |
| 4 . RESULTADOS | 30 |
| 4. 1. Características clínicas | 30 |
| 4. 2. Características laboratoriais | 31 |
| Tabela 2: Características dos pacientes..... | 16 |
| Tabela 3: Creatinina sérica | 32 |
| Tabela 4: Creatinina urinária (Cr _U)..... | 33 |
| Tabela 5: Depuração de creatinina | 34 |
| Tabela 6: Sódio sérico (Na ⁺ s)..... | 36 |
| Tabela 7: Potássio sérico (K ⁺ s) | 37 |
| Tabela 8: Cloro sérico (Cl ⁻ s) | 38 |
| Tabela 9: Sódio urinário (Na ⁺ u) | 39 |
| Tabela 10: Potássio urinário..... | 40 |
| Tabela 11: Microalbuminúria..... | 41 |
| Tabela 12: Teste de Fisher para microalbuminúria | 42 |

| | | | |
|--|-----------------|---|----|
| Tabela | 13: | Glicose urinária | 43 |
| Tabela | 14: | Bicarbonato urinário | 43 |
| Tabela | 15: | pH urinário..... | 44 |
| Tabela | 17: | Fração excretória de sódio (FENa^+)..... | 45 |
| Tabela | 16: | β 2-M _U | 47 |
| Tabela | 18: | Teste do sinal para β 2-M _U | 47 |
| Tabela | 19: | Teste de Fisher para β 2-M..... | 48 |
| Tabela | 20: | Regressão polinomial para níveis de período..... | 48 |
| Tabela | 21: | RBP _U | 50 |
| Tabela | 22: | Teste do sinal para RBP _U | 51 |
| Tabela | 23: | Teste de Fisher para RBP _U | 51 |
| Tabela | 24 : | Regressão polinomial para níveis de período..... | 51 |
| Gráfico | 1: | Cr _S | 32 |
| Gráfico | 2: | Na^+ _S | 36 |
| Gráfico | 3: | K^+ _S | 37 |
| Gráfico | 4: | Na^+ _U | 39 |
| Gráfico | 5: | Microalbuminúria..... | 42 |
| Gráfico | 6: | FENa^+ | 45 |
| Gráfico | 7: | β 2-M _U | 48 |
| Gráfico | 8: | RBP _U | 52 |
| 4. DISCUSSÃO | | | 52 |
| 5. CONCLUSÕES..... | | | 68 |
| 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | | | 68 |
| 7. ANEXO | | | |
| Características dos pacientes - Tabela 25..... | | | 80 |
| Creatinina sérica | Tabela 26.. | | 81 |
| Creatinina urinária | Tabela 27 | | 82 |
| Depuração de creatinina | Tabela 28. | | 83 |

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|-------|
| Sódio sérico / urinário | Tabelas 29 - 30..... | 84-85 |
| Potássio sérico e potássio urinário | Tabelas 31 - 32..... | 86-87 |
| Cloro sérico | Tabelas 33 | 88 |
| Bicarbonato e pH urinário | Tabelas 34 - 35..... | 89-90 |
| Glicosúria | Tabelas 36 | 91 |
| FENa | Tabelas 37..... | 92 |
| Microalbuminúria | Tabelas 38..... | 93 |
| β 2-M | Tabelas 39..... | 94 |
| RBP | Tabelas 40..... | 95 |

RESUMO

O melhor conhecimento das complicações próprias do transplante e o suporte de novos agentes medicamentosos permitem sobrevida prolongada de uma parcela considerável de pacientes submetidos a transplante de medula óssea (TMO). Todavia, as complicações renais ocorrem em percentagem significativa e têm contribuído na morbidade nestes pacientes. Disfunções renais estão relacionadas às alterações da própria doença, ao uso de drogas, de irradiação e às complicações clínicas no pós-TMO.

O objetivo foi detectar a presença de disfunção renal. Foram avaliados 11 pacientes submetidos a TMO admitidos seqüencialmente, independente de sexo e diagnóstico, excluídos os com diagnósticos de doença renal, hepática e doenças metabólicas prévias.

Não ocorreu modificações da filtração glomerular. Verificou-se diminuição na excreção urinária de sódio possivelmente relacionada ao aumento da secreção de aldosterona e ao sistema coletor que reabsorveu sódio e volume em atendimento às necessidades do organismo.

Houve alteração na excreção urinária de bicarbonato apenas nos pacientes que fizeram uso de anfotericina, sugerindo disfunção tubular secundária a droga.

Não foi observada alteração da integridade da barreira de ultrafiltração glomerular avaliada pela microalbuminúria, portanto não se definindo lesão glomerular pós-transplante.

A determinação da excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular, como proteína transportadora do retinol (RBP) e beta 2-microglobulina (β 2-M), permitiu estudar a integridade funcional do sistema tubular renal. A avaliação conjunta evidenciou alteração da função dos túbulos renais após a realização do enxerto de medula óssea.

Concluiu-se que ocorreu disfunção renal, primariamente tubular, após o TMO.

ABSTRACT

A better understanding of specific complications of Bone Marrow Transplantation (BMT) procedures, and the availability of new drugs have increased survival of a considerable amount of BMT patients. Nevertheless, renal dysfunction significantly contributes to the morbidity of those patients. Renal dysfunction may be a consequence of the underlying disease, of drugs, or irradiation as well as to clinical complications of transplantation procedures.

The purpose of this study was to detect the occurrence of renal dysfunction in eleven patients sequentially submitted to BMT, regardless of their sex, age, or diagnosis; the ones who had been previously diagnosed with renal, hepatic, or metabolic disease were excluded beforehand.

No changes in glomerular filtration were found. There was a decreased renal sodium excretion, probably related to increased secretion of aldosterone, as well as the greater reabsorption of sodium and water by the collector duct to fulfill the body's requirements during the post-transplantation period.

Urinary excretion of bicarbonate was affected only in those patients who had been treated with Amphotericin, suggesting the presence of tubular dysfunction secondary to that drug.

No change in the integrity of the albuminuria-evaluated glomerular ultrafiltration barrier was observed, but in glomerular lesion was not detected after transplantation.

The determination of urinary excretion of low molecular weight proteins, such as retinol-binding protein (RBP) and beta 2-microglobulin (β 2-M), enabled us to evaluate functional integrity of renal tubules. BMT significantly affected tubular function.

Our observations allow us to conclude that Bone Marrow Transplantation might cause renal dysfunction which is primarily of tubular origin.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 DADOS HISTÓRICOS

As primeiras tentativas terapêuticas com medula óssea para correção de anemias foram realizadas no século passado, por BROWN-SEQUARD e d'ARSONAVAL, e relatadas vários anos após por GUINEE (1896).

JACOBSON et al. (1939) demonstraram, em animais submetidos à irradiação letal, que a sobrevivência destes foi possível graças à infusão de células de baço e transfusão de medula óssea de animais da mesma espécie.

Trabalhos realizados por LORENZ em 1951, demonstraram que, sem dúvida, a hematopoese poderia ser restituída com transfusão de medula óssea singênica em animais irradiados. Já em 1957, MATHÉ et al. descreveram o uso desta técnica no tratamento das vítimas de um acidente com material radioativo ocorrido na Iugoslávia.

Nos últimos 20 anos, constatou-se um aumento de conhecimentos na área de transplante de medula óssea, decorrente de experiências clínicas em aproximadamente 30.000 transplantes realizados em vários centros médicos em todo o mundo. O melhor discernimento das complicações próprias do transplante, avanços no suporte de Banco de Sangue e novos antibióticos permitem hoje a sobrevida prolongada de uma parcela considerável de pacientes.

Os resultados iniciais com o emprego de transplante de medula óssea, apesar de pouco animadores, demonstraram que alguns pacientes portadores de doenças graves, como leucemia em fases avançadas e anemias aplásticas, podiam ser curados.

O **Tabela 1** lista as principais doenças passíveis, hoje, de tratamento com o transplante de medula óssea (pag. 5).

1. 2. DISFUNÇÕES RENAIIS NO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

As complicações renais ocorrem em 70 a 100 % dos pacientes submetidos a transplante de medula óssea (YEE et al. 1985) e têm contribuído, de maneira significativa, à morbidade pós-transplante. As disfunções renais podem ter múltiplas causas, como: alterações associadas à doença (CHAPPEL et al. 1988; PHILIPS et al.1993), ou seu tratamento (GUINEE et al.1993), irradiação (empregada no condicionamento), antibióticos e drogas empregadas no controle de reações imunológicas no período pós-transplante (LONNERHOLM et al. 1991; ACKER et al. 1993).

Em pacientes com linfoma e leucemia, principalmente leucemia linfoblástica aguda, as células neoplásicas podem infiltrar o interstício renal e os túbulos renais podem ser comprimidos e destruídos. Nos pacientes com mieloma múltiplo,

Tabela 1: Doenças passíveis de tratamento com transplante de medula óssea (SCHWARTSMANN, 1991)

NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS

- * Leucemia aguda e crônica
- * Pré-leucemia
- * Linfomas
- * Mieloma múltiplo

TUMORES SÓLIDOS

- * Neuroblastoma
- * Adenocarcinoma de mama
- * Carcinoma de testículo
- * Sarcoma de Ewing
- * Glioblastoma multiforme

DEFEITOS HEMATOPOÉTICOS

- * Talassemia
- * Anemia de Fanconi

DEFICIÊNCIAS IMUNOLÓGICAS

- * Imunodeficiência combinada
- * Síndrome de Chediak Higashi
- * Síndrome de Wiskott Aldrich

FALÊNCIAS DE MEDULA ÓSSEA

- * Anemia aplástica severa
- * Hemoglobinúria paroxística noturna

DOENÇAS DE DEPÓSITO

- * Osteopetrose
- * Mucopolissacaridose
- * Leucodistrofia metacromática
- * Doença de Gaucher

INTRODUÇÃO

a insuficiência renal parece resultar da obstrução dos túbulos renais por cilindros eosinofílicos densos na luz do túbulo, circundados por infiltrado intersticial crônico. Pode também provocar acidose tubular renal proximal e distal, síndrome de Fanconi, defeitos da concentração da urina e comprometimento glomerular (McKINNEY, 1993).

A quimioterapia utilizada no tratamento da doença de base, assim como drogas quimioterápicas empregadas no regime de condicionamento pré-transplante, podem causar necrose tubular aguda, hipertensão, alterações metabólicas e tubulopatias (FREEDMAN et al. 1982; PUSSEY et al. 1983; CANAFAX et al. 1984; LEFKOE et al. 1985; LOUHRAM et al. 1985; BRENNER et al. 1986; CHAPREL et al. 1988; STILWELL et al. 1988; KONE et al. 1988; ARLESE et al. 1990; BOHLE et al. 1990; KINSELLA et al. 1990; KALOYANIDES et al. 1991; BORG et al. 1991; TREALEAVEN et al. 1992; SESSO et al. 1992; PEREIRA et al. 1993; TREALEAVEN et al. 1992; DAFNIS e LASKIS 1993).

A irradiação é uma das causas de nefropatia pós-transplante, principalmente quando associada a agentes alquilantes como bussulfan (LAWTON et al. 1994). A histologia renal desses pacientes apresenta nefrite intersticial difusa e atrofia tubular (COBOS e HALL, 1993).

No tratamento de complicações infecciosas bacterianas, fúngicas e virais, são empregados vários congêneres da penicilina, sulfonamidas, vancomicina, cefalos-

INTRODUÇÃO

porinas, aminoglicosídeos, anfotericina B, aciclovir e ganciclovir que são responsáveis por uma fração significativa das tubulopatias. Outras drogas como diuréticos sulfonamídicos, anti-inflamatórios não-esteróides podem igualmente induzir ou facilitar a lesão tubular (MERR et al. 1984; McKINNEY 1993). As drogas imunossupressoras, administradas no condicionamento e profilaxia de rejeição do enxerto, apresentam potencial nefrotóxico. A ciclosporina pode acarretar atrofia tubular e fibrose intersticial, acompanhada por vasoconstrição renal (PALESTINE et al. 1986).

Inúmeros testes laboratoriais são empregados na avaliação da função renal. A taxa de filtração glomerular medida pela depuração de uma substância livremente filtrada que não seja reabsorvida e não secretada nos túbulos, as características da permeabilidade capilar glomerular através da investigação de proteína na urina, continuam sendo achados laboratoriais com maior valor preditivo no diagnóstico de glomerulopatias apesar de imperfeições e limitações (KLAHR et al. 1988). A proteinúria é considerada como altamente seletiva quando a excreção é predominantemente de albumina, com peso molecular acima de 40 kd (KANDEL et al. 1984; SUMPIO et al. 1985). Técnicas laboratoriais empregando imunoensaio são capazes de detectar microalbuminúria (DEMIS et al. 1993), conceituada como a presença de albumina na urina com concentrações de 20 a 200 µg/min (VIBERTI et al. 1982; MIMRAN et al. 1994), investigada por seu valor prognóstico no diabetes melito, doença vascular e hipertensão arterial (YUDKIN et al. 1988; BIGAZZI et al. 1992).

INTRODUÇÃO

Proteínas com baixo peso molecular (< 40 kd), como por exemplo a insulina, são filtradas através dos capilares glomerulares com relativa facilidade e são quase totalmente reabsorvidas pelos túbulos renais. Distúrbios tubulares podem ocasionar alterações na reabsorção destas proteínas, com o conseqüente aumento na excreção urinária (BERGARD e BEARN 1968).

As principais proteínas de baixo peso molecular empregadas na avaliação de tubulopatias são: a beta 2-microglobulina, (β 2-M), proteína transportadora do retinol (RBP) (PEREIRA et al. 1992), enzimas urinárias como alanina aminopeptidase (AAP), beta-galactosídase (β Gal), NAG-N acetil β D glucosaminidase (VERPLANKLE et al. 1994), e π glutathione-transferase (SUNDBERG et al. 1994).

A determinação dos níveis séricos e urinários de β 2-M e RBP pode ser útil no diagnóstico inicial de glomerulonefrite, nefrite túbulo-intersticial e necrose tubular aguda em pacientes expostos à toxicidade tubular.

1.2.1. BETA 2- MICROGLOBULINA (β 2-M)

Isolada por BERGGARD e BEARNEM, em 1968 a β 2-M, é uma proteína encontrada na maioria das membranas celulares (CRESWELL et al. 1974)

sendo sintetizada por todas as células nucleadas (BATAILLE et al. 1984), em associação com antígenos de classe I do complexo maior de histocompatibilidade (HLA A, B e C), com peso molecular de 11,8 kd, homogênea em imunodifusão, imunoeletroforese, eletroforese por gel e ultracentrifugação.

Originalmente isolada na urina humana, sua detecção é importante na avaliação de disfunções tubulares renais, processos inflamatórios e várias neoplasias de origem hematopoética (BRAREN et al. 1979; BARNES e ALEXANDER 1983).

Um dos inconvenientes do emprego da β 2-M na avaliação das tubulopatias é o fato de sua concentração ser instável em urina infectada e urina ácida. A β 2-microglobulina é degradada na urina com pH igual ou menor que 5,5.

A excreção renal de β 2-M aumenta em doenças associadas ao comprometimento tubular proximal. Exemplos são a síndrome de Fanconi, doença de Wilson, nefrocalcinose, cistinose, lesões túbulo-intersticiais, na insuficiência renal associada ao uso de cisplatina, anti-inflamatórios não-hormonais, ciclosporina, contrastes iodados. Aumenta também em portadores de nefropatia dos Balcãs e na intoxicação por metais pesados (JIALAL et al. 1982). A retenção renal constitui provável condição para o depósito de β 2-M em fibrilas amilóide (FLOEGE e KOCH, 1994).

Após administração de aminoglicosídeos foi demonstrado que a elevação na urina de β 2-M pode ser detectada até 5 dias antes da elevação da creatinina sérica. Este aumento precoce sugere um valor preditivo de lesão tubular em evolução (COHEM et al. 1981; SCHENTAG et al. 1978; SHETI e DIAMOND 1981; HALL e VALSELIJEVIC 1973; SCHARDIJIN e VAN EPS 1987).

O aumento da produção de β 2-M e o conseqüente aumento do nível sérico e excreção podem ser observados em inúmeras situações associadas à proliferação celular aumentada. Em doenças linfoproliferativas como linfomas e mieloma múltiplo, os valores séricos da proteína constituem um bom marcador de volume da massa tumoral (SALGADO. 1994).

Outras situações clínicas associadas ao aumento dos níveis urinários de β 2-microglobulina incluem diminuição da filtração glomerular relacionada com o envelhecimento, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, SIDA, síndrome hepato-renal e hepatite (TEASDALE et al. 1977; BORG et al. 1991).

1. 2. 2. PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL (RBP)

A proteína transportadora de retinol (RBP) foi identificada por BERGGARD e sua função foi descrita por GODMAN em 1968. É sintetizada e armazenada no fígado, principal lugar de depósito para a vitamina A (RASK et al. 1980).

INTRODUÇÃO

Na circulação encontra-se ligada a uma outra proteína, conhecida como pré-albumina ou transtiretina (TTR), em uma proporção de 1:1.

A composição de aminoácidos da RBP humana tem como características, alta quantidade de ácido aspártico e ácido glutâmico e na sua estrutura química concentração duas vezes maior dos aminoácidos lisina e arginina.

O peso molecular do complexo RBP-TTR é de 85 kd. O peso molecular do RBP, uma vez liberado da pré-albumina aos tecidos, é de 21kd. Este peso molecular permite sua filtração glomerular, reabsorção e degradação pelas células tubulares proximais. Em condições normais, cerca de 95 % do RBP encontra-se ligada à pré-albumina sendo que apenas 5% livre é filtrado pelo sistema glomerular (KAWAGUCHI et al. 1994).

Está bem estabelecido que a vitamina A é indispensável ao crescimento e desenvolvimento fetal normal (TSUKAHARA et al. 1994). A concentração plasmática em crianças é aproximadamente a metade da encontrada em adultos. O aumento do RBP na puberdade indica maior demanda da vitamina A pelos tecidos (RASK et al. 1980).

As concentrações séricas da RBP no sexo masculino são discretamente mais elevadas do que no sexo feminino. A concentração sérica da proteína aumenta

em mulheres que fazem uso de hormônios como estrogênio e progesterona (BERGGARD e BEAR 1968).

A alteração nutricional é a causa patológica mais importante que compromete o complexo RBP-TTR. Sabe-se, através de experimentos em animais, que a concentração plasmática de RBP está diminuída em deficiência de vitamina A. No homem a deficiência exclusiva de vitamina A é rara. Na maioria dos casos coexiste com má-nutrição calórica-proteica. A administração de vitamina A resulta em um rápido e significativo aumento de seus níveis plasmáticos, assim como das concentrações de RBP (RASK et al. 1980).

O fígado das crianças portadoras de má-nutrição calórica-proteica pode manter quantidades significativas de vitamina A. No entanto, uma quantidade insuficiente de moléculas de RBP é sintetizada em virtude da diminuição da síntese protéica e, portanto, sintomas de hipovitaminose A ocorrem em tecidos periféricos. Após dieta rica em calorias e proteínas, os níveis plasmáticos do complexo RBP-TTR aumentam, por vezes, independentemente da suplementação de vitamina A.

Doença hepática crônica é freqüentemente associada com baixo nível plasmático de RBP e pode não responder à suplementação de vitamina A. Nesses casos, o transporte de vitamina A aos tecidos-alvo está prejudicado por síntese insuficiente da proteína transportadora. Eventos similares ocorrem em pacientes com fibrose cística do pâncreas (BoDUPONT et al, 1994).

INTRODUÇÃO

Baixas concentrações de RBP têm sido encontradas em pacientes com doenças intestinais como esteatorréia, doença celíaca e doença de Crohn, que interferem na absorção intestinal de vitamina A.

Doenças inflamatórias parecem reduzir as concentrações plasmáticas do complexo RBP-TTR.

As características de filtração e metabolismo tubular proximal do RBP são similares às já observadas com a β 2-M, de modo que a análise conjunta destas proteínas distintas pode permitir uma avaliação mais fidedigna das alterações, muitas vezes discretas, da função renal e em especial da função tubular proximal.

Objetivos

2. OBJETIVO

O objetivo do presente trabalho foi:

- Avaliar a presença de disfunção renal nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea.

Métodos

3. MÉTODOS

O Projeto de Pesquisa deste estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, sendo a pesquisa realizada na Unidade de Transplante de Medula Óssea deste Hospital.

3.1 CASUÍSTICA

Tratou-se de um estudo prospectivo, em pacientes sequencialmente admitidos no Serviço de Transplante de Medula Óssea, independente de sexo e diagnóstico. Foram estudados 11 pacientes, sendo 7 do sexo feminino e 4 do masculino, com mediana de 25 anos de idade.

As características dos pacientes estão listadas na **Tabela 2**.

3.1.1. PROTOCOLO, CONDICIONAMENTO E IMUNOPROFILAXIA

A avaliação dos pacientes pré-transplante consistiu em um estudo das funções renal, hepática, cardíaca e pulmonar, através de exames apropriados (PASQUINI, 1991).

MÉTODOS

O Serviço de Transplante de Medula Óssea tem diferentes protocolos de condicionamento e imunoprofilaxia, dependendo da doença de base.

Exemplos de agentes medicamentosos usados no período de condicionamento são ciclofosfamida, bussulfan, etoposide, BCNU. Em alguns protocolos é usada irradiação total. Na fase de imunoprofilaxia, administra-se metotrexato, ciclosporina e prednisona.

Tabela 2. Características dos pacientes

| PACIENTES | SEXO | IDADE (anos) | DIAGNÓSTICO |
|-----------|------|--------------|-------------|
| AAF | M | 25 | AAS |
| ASS | F | 23 | AAS |
| DFC | M | 22 | AAS |
| ERB | M | 29 | LMC |
| EMS | F | 40 | LMC |
| MCC | F | 42 | LMC |
| JFN | M | 21 | LMC |
| LRSV | F | 29 | LMC |
| EBF | F | 17 | LMC |
| MGGS | F | 40 | LMA |
| RJM | F | 22 | DH |

LMC: leucemia mielóide crônica
LMA: leucemia mielóide aguda

AAS: anemia aplástica severa
DH : doença de Hodgkin

3. 1. 2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Considerou-se como critérios de exclusão a presença de uma das seguintes condições:

- a. doença renal, demonstrada por exame físico e dados de laboratório pré-transplante;
- b. associação de doenças metabólicas (diabete melito, hiperuricemia, doença de Gaucher, dislipoproteinemias);
- c. evidência clínica de hepatite em atividade e/ou antigenemia positiva para vírus B e/ou anticorpo para vírus C;
- d. pacientes com idade inferior a 12 anos.

3. 2. COLETA DE AMOSTRAS PARA DETERMINAÇÃO LABORATORIAL

A coleta de amostras de sangue e urina foi realizada em períodos claramente diferenciados: na admissão do paciente na unidade (pré-TMO), da primeira à quarta semana (pós-TMO) e na 12^a semana pós-transplante exclusivamente RBP e β 2-M.

Nesses períodos foram avaliadas as concentrações séricas de creatinina, sódio, potássio, cloro, gasometria venosa, HBsAg e A-HCV. Determinou-se na urina creatinina, sódio, potássio, glicose, pH, bicarbonato, proteína, albumina, microalbumina, β 2-M e RBP. Foram calculadas a depuração de creatinina e a fração excretória de sódio.

As determinações laboratoriais foram realizadas no Laboratório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, com exceção de β 2-M, RBP e de microalbuminúria, que foram realizadas no Laboratório de Imunopatologia da Disciplina de Nefrologia da Escola Paulista de Medicina (Unifesp - São Paulo).

A **Quadro I** demonstra o protocolo de investigação laboratorial (pag.29)

3.2.1.1 DETERMINAÇÃO DA PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL URINÁRIA (RBP_U).

As determinações urinárias foram realizadas com amostras recentes, alcalinizadas imediatamente após a micção, com NaOH 2,0 N, elevando-se o pH a 7,0 ou ligeiramente superior, e a seguir foram conservadas a -20° C, até o momento do ensaio imunoenzimométrico.

No ensaio imunoenzimométrico, utilizaram-se dois anticorpos monoclonais (A8P3 e E9P6), (PEREIRA et.al. 1993).

O anticorpo de captura (A8P3) foi adsorvido em poços de placa de microtitulação (Nunc A/C, Roskildo, Denmark), na concentração de 10 µg/ml, em tampão de ligação (100 µl/poço).

Após incubação por 16 horas, os poços foram lavados três vezes com tampão de lavagem. Em seguida foram adicionados aos poços, urina e padrões diluídos em tampão de ensaio (50 µl) e anticorpo monoclonal E9P6 marcado com biotina (50 µl).

Após incubação de 2 horas e novo ciclo de lavagem, adicionou-se estreptavidina peroxidase (Amersham International plc, Amersham, UK) com nova incubação por mais 1 hora a 37°C.

Após 4 lavagens, foi adicionado o reagente colorimétrico e incubado por 30 minutos à temperatura ambiente. A reação foi bloqueada pela adição de 25 µl de H₂SO₄ 1,0 N. Procedeu-se à leitura de absorbância (492 nm) em um leitor de placas (Biotek, Winooki, VT, USA). Foram calculadas as concentrações nas amostras, tomando como referência a curva padrão Behring e uti-

lizando regressão não-linear, polinomial de 3º grau.

O índice RBP_u / Cr_u expressa miligramas de RBP_u por grama de creatinina e foi utilizado para corrigir possíveis flutuações nos níveis de RBP_u , decorrentes das variações de concentração urinária.

3.2.1.2. DETERMINAÇÃO DE BETA 2-MICROGLOBULINA URINÁRIA (β 2-M_U).

Imediatamente após a coleta de urina, as amostras foram alcalinizadas com NaOH 2,0 N, elevando-se o pH a 7,0 ou ligeiramente acima deste nível.

A seguir, as amostras foram conservadas a -20°C até o momento do ensaio imunoenzimométrico.

Para o ensaio imunoenzimométrico, da β 2-M utilizaram-se anticorpos monoclonais de camundongo (IgG), desenvolvidos no Laboratório Fleury, São Paulo, SP. e anti- β 2-M conjugado com peroxidase (Dakopatts-Dinamarca N.º de catálogo AO72).

O processo de obtenção dos conjugados anti- β 2M peroxidase foi realizado segundo a técnica descrita por WILSON e NAKANE (1978) e modificada

por NAGAO (1987).

Placas flexíveis de microtitulação (Nunc A/C, Rosquildo, Denmark) foram recobertas com 100 µl/poço, de diluição do anticorpo a 1/1000 em tampão NaHCO₃ 0,1 M pH 9,0 e incubadas a 4°C durante 16 horas.

As amostras a serem testadas foram diluídas (urina 1/20) inicialmente em PBS - NaCl 0,5 M -Tween 0,05%. Diluições maiores foram realizadas quando uma amostra apresentava níveis superiores ou próximos do limite superior da curva padrão.

As placas foram incubadas por 2 horas à temperatura ambiente e lavadas com PBS-Tween 20 0,05%. A seguir, foram adicionados 100 µl do conjugado IgG anti-β2M peroxidase diluído a 1:1000 em PBS-NaCl 0,5 M-Tween 20 0,05% e incubados em temperatura ambiente durante 1 hora. Após sucessivas lavagens da placa com PBS-Tween foi adicionada solução de H₂O₂ a 0,01 % de concentração final e OPD a 0,4 mg/ml. em tampão citrato de fosfato 0,1 M pH 5,0 como substrato e revelador.

A reação colorimétrica foi bloqueada após incubação de 30 minutos, pela adição de 25 µl de H₂SO₄ 1N. A leitura foi realizada em leitor de placa

(Microplate Reader EL 307 C-Bio-Tek Instruments Inc. Winooski, VT, USA), no comprimento de onda 492 nm.

Na obtenção da curva padrão, foram utilizadas concentrações crescentes de β 2-M (314 - 9300 ng/ml), diluídas em PBS-NaCl 0,5 M -Tween 20 0,05%. A concentração padrão foi determinada utilizando-se o *Kit Enzygnost Beta 2 Microglobulin* (Behring Institut, Alemanha).

Utilizou-se cálculo polinomial de terceiro grau para definição da curva de calibração e das concentrações dos desconhecidos, sempre com coeficiente de determinação superior a 0,99. Controles com concentrações altas e baixas foram sempre incluídos nos ensaios.

Os resultados de β 2-M na urina ($\mu\text{g/l}$) foram corrigidos para valores de creatinina (g/l) da mesma amostra de urina, obtendo-se o índice de excreção urinária de β 2-M.

Os valores de referência foram obtidos a partir dos controles normais, utilizando-se as médias mais duas vezes os desvios padrões ($X + 2DP$) como limite superior da normalidade e considerados para β 2-M urinária 110,0 $\mu\text{g/g}$ creatinina.

3.2.1.3. CREATININA SÉRICA E DEPURAÇÃO DE CREATININA

As dosagens de creatinina sérica e urinária foram realizadas utilizando-se o método de Jaffé (BONSNES et al 1945), que se baseia na detecção de um complexo colorido resultante da combinação de creatinina com o ácido pícrico, em um meio alcalino, medido no espectrofotômetro (Analisador automático Cobas Mira Hoffmann-LaRoche & Co.software 873G.). A coloração é proporcional à concentração de creatinina na amostra e os resultados são expressos em mg / dl (soro). As urinas são diluídas a 1:10 com água destilada e os resultados obtidos são multiplicados por 10.

A depuração da creatinina (Dep. Creat) foi calculada pela fórmula clássica:

$$\text{Dep.Creat} = \frac{\text{Cr}_u \times \text{V. min}}{\text{Cr}_p} \times \frac{(1,73 \text{ m}^2)}{\text{S. C.}}$$

em que:

| | |
|---|---|
| Cr_u : concentração de creatinina urinária | V min : volume urinário por minuto |
| Cr_p : concentração de creatinina plasmática | S. C. : superfície corporal |

Os resultados, após correção para superfície corporal, foram expressos em: ml / min / 1,73 m².

3.2.1.4. ELETRÓLITOS SÉRICOS: SÓDIO, POTÁSSIO E CLORO

As determinações de sódio e potássio séricos e urinários foram realizadas através do método de fotometria de emissão de chama (Instrumentation Laboratory S.p.A. Modelo 943).

A amostra é diluída com diluente específico, solução de cloreto de cézio 1,5 mMol / l, e passa através de um atomizador, e após colocada em contato com uma chama. Os elétrons dos íons presentes na solução são submetidos à ação da chama, absorvem calor, e passam a um nível de energia (camada) mais elevado.

Quando os elétrons voltam a um nível de energia menor, há emissão de luz, que é detectada pelo sistema óptico específico. A quantidade de luz emitida é proporcional à concentração de sódio e potássio na amostra.

As dosagens de cloro foram realizadas utilizando-se um método colorimétrico que emprega tiocianato de mercúrio II. Os íons tiocianato são removidos do tiocianato de mercúrio II pelo cloro.

O tiocianato livre combina-se com íons Fe^{+3} , para formar o tiocianato férrico, um complexo vermelho, que é medido em espectrofotômetro e cuja coloração é proporcional à concentração de cloro na amostra.

3.2.1.5. ANÁLISE BICARBONATO, pH, SEDIMENTO URINÁRIO, PROTEÍNA E GLICOSE URINÁRIO.

Os parâmetros pCO_2 , pO_2 e pH são medidos por meio de eletrodos específicos (Analisador de pH e gases, Instrumentation Laboratory S.p.A. modelo 1312).

O bicarbonato é um parâmetro derivado e é obtido por meio de cálculo, mediante a seguinte fórmula:

$$\log_{10} [\text{HCO}_3] = \text{pH} + \log_{10} \text{pCO}_2 - 7,604 \quad (\text{MALNIC \& MARCONDES 1986}).$$

A determinação do pH das amostras foi realizada utilizando-se um eletrodo específico (Analisador de pH e gases, Instrumentation Laboratory S.p.A modelo 1312), constituído por uma membrana de vidro, que é sensível à concentração de íons hidrogênio. Uma solução com pH conhecido está em contato com um lado da

membrana de vidro, enquanto a outra solução, de pH desconhecido está em contato com o outro lado. Verifica-se uma diferença de potencial entre as duas soluções. Através dessa diferença, pode-se determinar o valor do pH desconhecido.

Para o exame do sedimento urinário, 10 ml de urina foram centrifugados a 3000 rpm por 5 minutos. A seguir, o sobrenadante foi desprezado e o sedimento examinado em microscópio óptico comum com condensador de fase (FAIRLEY e BIRCH, 1982; STANEY et al. (1985). Considerou-se a presença de hematúria e leucocitúria : mais de 5 eritrócitos ou mais de 10 leucócitos por campo (SALGADO 1994).

A proteinúria quantitativa foi determinada através do método do ácido sulfossalicílico modificado (SAVORY et al. 1968), e os resultados foram expressos em g / 24 horas, considerando-se normais valores abaixo de 0,2 .

A glicosúria quantitativa foi determinada através do método da Ortotoluidina, e os resultados foram expressos em g /l. Valores inferiores a 0,1 eram considerados normais.

3.2.1.6. MICROALBUMINÚRIA

A determinação de microalbuminúria, ou seja, a quantificação de albumina humana (HSA) na urina foi realizada por ensaio imunoturbidimétrico, utilizando equipamento Cobas Mira Plus (Roche).

Utilizou-se anticorpo policlonal de coelho, específico, produzido no próprio laboratório mediante imunização dos animais com albumina humana cromatograficamente pura (Bio-Rad), tampão fosfato de sódio 0,1M, pH 7,4 com 7% de PEG6000 e solução de cloreto de sódio 0,9%.

O procedimento consiste em diluir o antisoro com o tampão fosfato de sódio 1/30, filtrar o antisoro diluído através de filtro Sterifil D-HA. O aparelho Cobas segue uma programação pré determinada: [1] diluição do padrão na razão de 1/2, construindo uma curva com 8 pontos (de 91,0 mg/l até 0,7 mg/l), [2] diluição das amostras em solução salina 0,9%, 1/5 ou 1/10 ou usada pura de acordo com os limites da curva, [3] pipetagem da amostra nas cubetas de leitura onde é simultaneamente pipetado o antisoro,[4] ocorre a formação de imunocomplexos (ag-ac) e o PEG6000 aumenta a precipitação, causando turbidez da solução e a leitura da densidade ótica é feita a 340 nm. [5] o tempo de reação e leitura é de 10 min durante os quais são feitas várias leituras (25 ciclos de 25 seg), [6] o aparelho compara a leitura final com a curva padrão e emite o resultado calculado em mg/l.

3.3. MÉTODOS ESTATÍSTICOS

O experimento foi conduzido utilizando-se um delineamento em blocos casualizados, com 5 tratamentos (épocas) e com 10 repetições (cada paciente foi considerado como um bloco). O estudo destes resultados utilizou testes paramétricos, levando-se em consideração a natureza da distribuição, empregou-se análise de variância Anova seguida do teste de Tukey para comparação de médias quando atingida significância, e regressão polinomial.

Para as características $\beta 2$ -microglobulina_u e RBP_u, foi realizado mediante o teste do sinal, não paramétrico, o cálculo do número de vezes que o valor da variável pré-TMO, é menor que as outras variáveis 1^a, 2^a, 3^a, 4^a e 12^a semanas.

O teste exato de Fisher, não paramétrico, foi aplicado para o estudo das frequências anormais de $\beta 2$ -microglobulina_u, RBP_u e microalbuminúria

O desvio padrão ($\pm DP$) foi calculado pelo programa estatístico Minitab, os gráficos pelo programa estatístico Statigraphic, os testes foram considerados estatisticamente significantes nos casos em que quando o nível de rejeição da hipótese de nulidade fosse menor que 0,05 ou 5 %, assinalando-se com asterisco (*) os valores significantes.

Quadro I: PROTOCOLO DE INVESTIGAÇÃO LABORATORIAL

condicionamento * pós-transplante de medula óssea

| | | PRÉ * | 1 ^a | 2 ^a | 3 ^a | 4 ^a | 12 ^a * |
|------------------|-------|-------|----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|
| BETA 2-M | urina | X | X | X | X | X | X |
| RBP | urina | X | X | X | X | X | X |
| CREATININA | urina | X | X | X | X | X | |
| SÓDIO | urina | X | X | X | X | X | |
| POTÁSSIO | urina | X | X | X | X | X | |
| HCO ₃ | urina | X | X | X | X | X | |
| pH | urina | X | X | X | X | X | |
| GLICOSE | urina | X | X | X | X | X | |
| PROTEÍNA | urina | X | X | X | X | X | |
| MICROALBUMINÚRIA | | X | X | X | X | X | |

| | | | | | | |
|-------------------|------|---|---|---|---|---|
| CREATININA | soro | X | X | X | X | X |
| SÓDIO | soro | X | X | X | X | X |
| POTÁSSIO | soro | X | X | X | X | X |
| CLORO | soro | X | X | X | X | X |
| GASOMETRIA VENOSA | | X | X | X | X | X |
| DEPURAÇÃO CREAT. | | X | X | X | X | X |
| FRAÇÃO EXC. SÓDIO | | X | X | X | X | X |
| HBsAg | soro | X | | | | |
| A-HCV | soro | X | | | | |

(X = EXAME REALIZADO)

Resultados

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram transplantados pacientes com idade entre 17 e 42 anos, sendo a mediana 25 anos; somente três pacientes tinham mais de 40 anos de idade. Seis pacientes eram do sexo feminino e quatro do masculino. A doença base predominante que motivou a realização do transplante de medula óssea foi a leucemia mielóide crônica [LMC, 6 pacientes], vindo a seguir anemia aplástica severa [AAS, 3 pacientes], leucemia mielóide aguda [LMA, 1 paciente] e doença de Hodgkin [DH, 1 paciente]. As características clínicas dos pacientes como idade, sexo e doença base estão listadas na **Tabela 2** (pag. 16).

4.2. CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS

Os procedimentos realizados em soro e urina nos períodos pré-transplante, 1^a semana, 2^a semana, 3^a semana, 4^a semana e 12^a semana, são apresentados no **Quadro I** (pag. 29).

4.2.1 CREATININA SÉRICA (Cr_s)

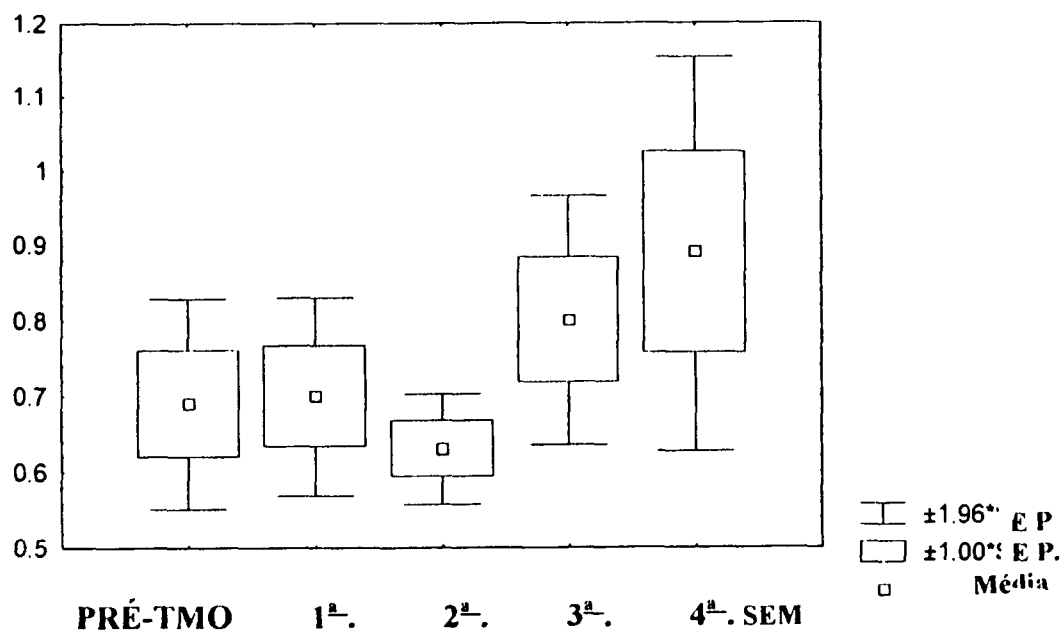
Os resultados de creatinina sérica não mostraram alteração estatisticamente significativa entre os períodos. Todavia, a regressão linear para os períodos mostrou uma relação estatisticamente significativa entre o aumento de creatinina e tempo. (Tabela 3, Gráfico 1).

TABELA 3 : CREATININA SÉRICA (mg/dl)

| FASE DO ESTUDO | MÉDIAS \pm DP | TUKEY |
|-----------------------|--------------------|-------|
| PRÉ -TMO | 0,69 \pm 0,22 | a |
| 1 ^a SEMANA | 0,70 \pm 0,21 | a |
| 2 ^a SEMANA | 0,63 \pm 0,11 | a |
| 3 ^a SEMANA | 0,80 \pm 0,26 | a |
| 4 ^a SEMANA | 0,89 \pm 0,42 | a |

ANOVA $p = 0,15$
 REGRESSÃO LINEAR : $r = 0,59$ $p = 0,04 *$

GRÁFICO 1: médias de creatinina sérica



4. 2. 2. CREATININA URINÁRIA (Cr_U)

Não houve modificações estatisticamente significantes da creatinina urinária nos periodos estudados (Anova) Tabela 4.

TABELA 4 : CREATININA URINÁRIA (Cr_U) (mg/ 12 horas).

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ - TMO | 69,7 ± 61,0 |
| 1 ^a SEMANA | 66,5 ± 49,7 |
| 2 ^a SEMANA | 68,8 ± 24,7 |
| 3 ^a SEMANA | 94,0 ± 27,3 |
| 4 ^a SEMANA | 87,3 ± 38,5 |

ANOVA: p = 0,54

4. 2. 3. DEPURAÇÃO DE CREATININA

A depuração de creatinina refletindo o ritmo de filtrado glomerular não variou de maneira significativa nos pacientes transplantados de medula óssea. As depurações de creatinina foram concordantes, do ponto de vista fisiopatológico, com as creatininas séricas (**Tabela 5**).

TABELA 5 : DEPURAÇÃO DE CREATININA (ml/min/1,73 m²)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ - TMO | 117,7 ± 9,36 |
| 1 ^a SEMANA | 108,4 ± 15,4 |
| 2 ^a SEMANA | 113,6 ± 9,36 |
| 3 ^a SEMANA | 99,8 ± 21,2 |
| 4 ^a SEMANA | 97,9 ± 28,2 |

ANOVA : p = 0,29

4.2.4. ELETROLITOS SÉRICOS: SÓDIO (Na⁺_s) , POTÁSSIO (K⁺_s) E CLORO (Cl⁻_s).

Os valores do sódio sérico reduziram-se de modo estatisticamente significativo, quando comparados os períodos pré-TMO com 1^a e 2^a semanas, ocorrendo posterior normalização dos valores nas 3^a e 4^a semanas (Tabela 6). O Gráfico 2 mostra as médias dos períodos.

RESULTADOS

A determinação do potássio sérico não demonstrou alterações estatisticamente significantes entre os períodos (Tabelas 7, Gráfico 3).

O cloro sérico não apresentou alterações estatísticas entre os períodos (Tabela 8).

TABELA 6 : SÓDIO SÉRICO (Na^+ s) (mEq/l)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS \pm DP | TUKEY |
|-----------------------|--------------------|-------|
| PRÉ - TMO | 137,3 \pm 2,41 | a * |
| 1 ^a SEMANA | 132,0 \pm 2,66 | b * |
| 2 ^a SEMANA | 133,2 \pm 1,75 | b * |
| 3 ^a SEMANA | 135,6 \pm 3,24 | ab |
| 4 ^a SEMANA | 135,9 \pm 3,38 | ab |

ANOVA: $p = 0,01 *$

GRÁFICO 2: médias de sódio sérico

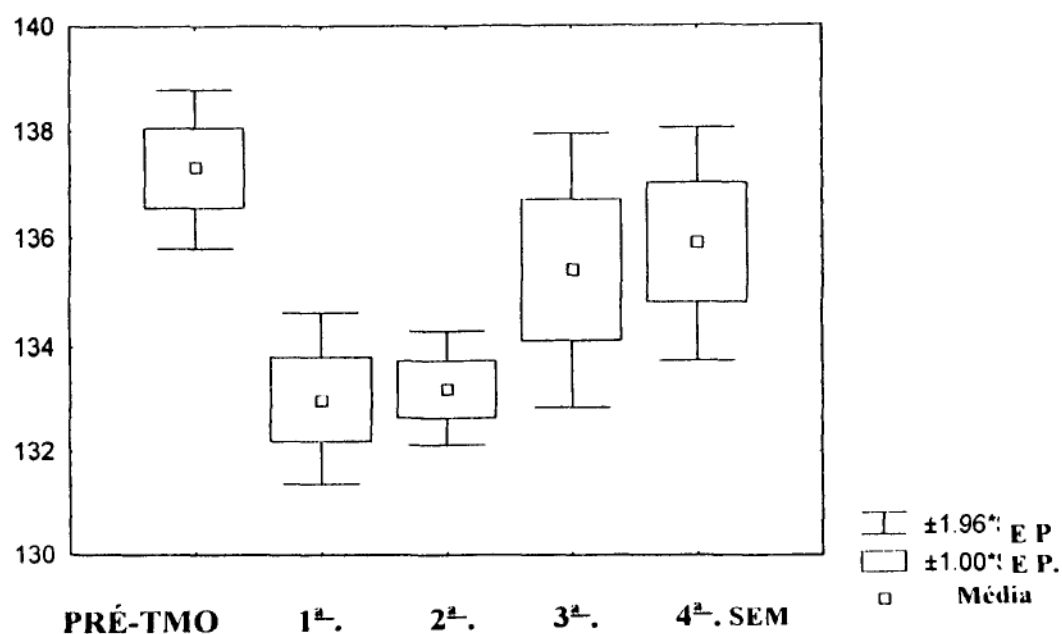


TABELA 7: ANÁLISE DA VARIÁVEL POTÁSSIO SÉRICO (K^+ s) (mEq/l).

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ± DP | TUKEY |
|----------------|----------------|-------|
| PRÉ - TMO | 3,90 ± 0,43 | a |
| 1ª SEMANA | 4,21 ± 0,28 | ab |
| 2ª SEMANA | 4,12 ± 0,39 | ab |
| 3ª SEMANA | 4,11 ± 0,48 | ab |
| 4ª SEMANA | 4,17 ± 0,62 | ab |

ANOVA: p = 0,50

GRÁFICO 3: médias de potássio sérico

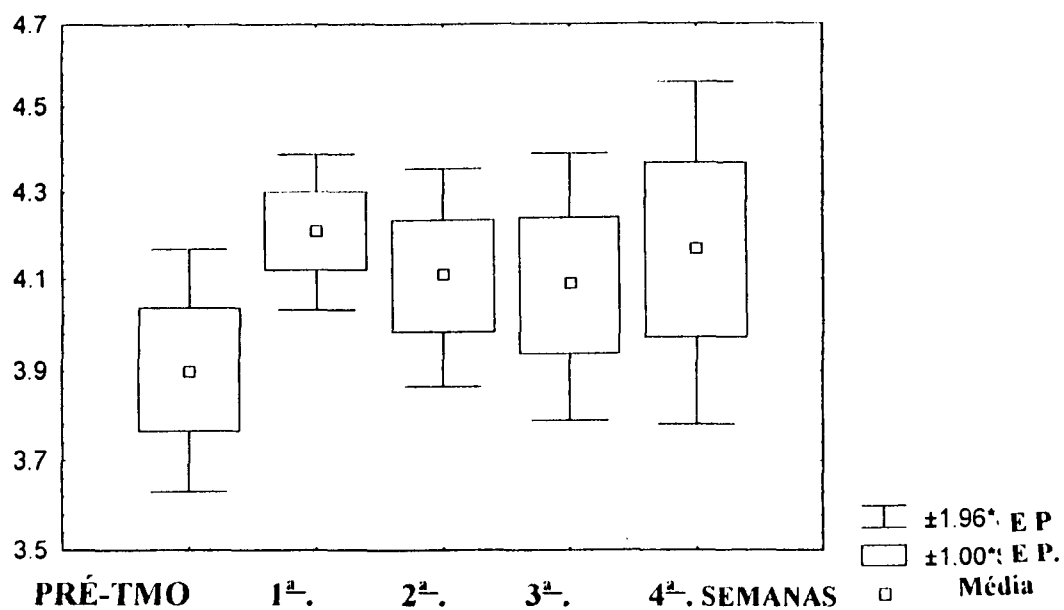


TABELA 8: CLORO SÉRICO (Cl^- s) (mEq/l).

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|----------------|---------------|
| PRÉ - TMO | 105,40 ± 4,40 |
| 1ª SEMANA | 108,40 ± 3,53 |
| 2ª SEMANA | 107,40 ± 6,52 |
| 3ª SEMANA | 108,10 ± 4,84 |
| 4ª SEMANA | 110,10 ± 5,55 |

ANOVA : $p = 0,38$

RESULTADOS

4.2.5. ELETRÓLITOS URINÁRIOS: SÓDIO (Na^+_{U}) E POTÁSSIO (K^+_{U})

Os resultados obtidos pela excreção de sódio, nas amostras urinárias de 12 horas, mostraram que existe alteração estatisticamente significativa entre os períodos: pré-TMO com 1^a semana, 2^a semana e 3^a semana, comparados pelo Anova e pelo teste de Tukey (Tabela 9). Os valores (médias) na 4^a semana retornaram a normalidade. (Gráfico 4).

Por outro lado, a excreção de potássio urinário de 12 horas, não apresentou variação significativa (Tabela 10).

TABELA 9: ANÁLISE DA VARIÁVEL SÓDIO URINÁRIO (Na^+_{u}) (mEq/ amostra de 12 horas)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP | TUKEY |
|-----------------------|---------------|-------|
| PRÉ - TMO | 109,0 ± 39,1 | a * |
| 1 ^a SEMANA | 73,6 ± 32,1 | b * |
| 2 ^a SEMANA | 77,4 ± 15,0 | ab |
| 3 ^a SEMANA | 80,6 ± 24,6 | ab |
| 4 ^a SEMANA | 103,2 ± 31,5 | ab |

ANOVA: $p = 0,009^{**}$

GRÁFICO 4 : médias de sódio urinário.

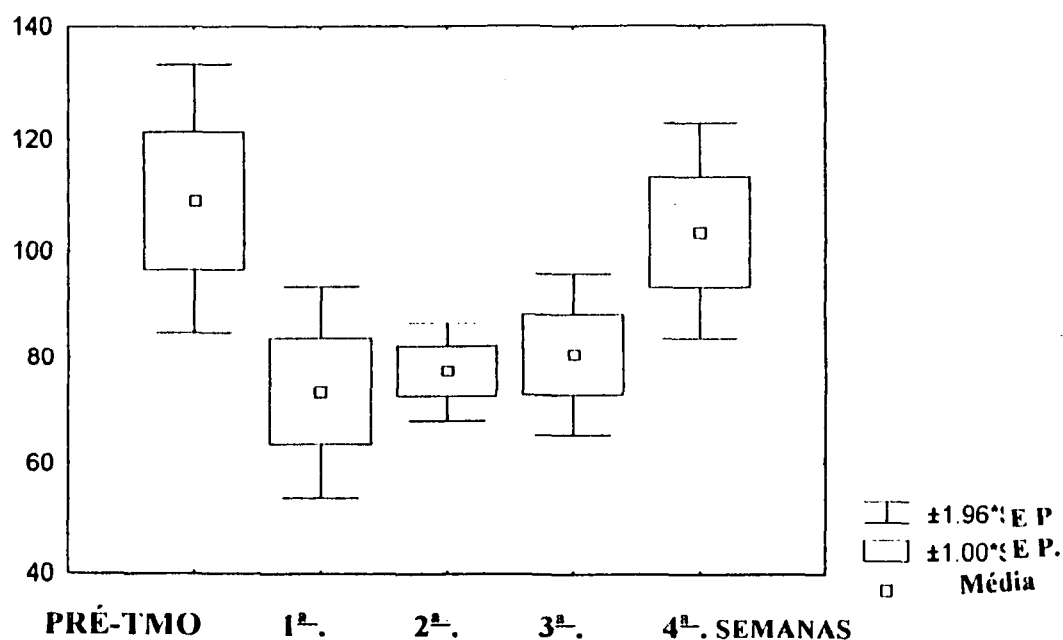


TABELA 10: POTÁSSIO URINÁRIO (mEq/ amostra de 12 horas)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|----------------|---------------|
| PRÉ - TMO | 16,6 ± 15,2 |
| 1ª SEMANA | 13,5 ± 8,9 |
| 2ª SEMANA | 19,7 ± 13,4 |
| 3ª SEMANA | 19,3 ± 9,5 |
| 4ª SEMANA | 22,9 ± 11,6 |

ANOVA : $p = 0,53$

4. 2. 6. MICROALBUMINÚRIA, GLICOSE, BICARBONATO E pH URINÁRIOS

O estudo da excreção renal de albumina mostrou aumento quando comparados os períodos: pré-TMO e 4^a semana. Porém, as médias mostraram tendência ao aumento desde a 2^a até a 4^a semana (Tabela 11, Gráfico 5). O estudo das frequências pelo teste exato de Fisher não demonstrou modificação estatisticamente significativa da frequência (Tabela 12).

TABELA 11 : MICROALBUMINÚRIA (mg/l amostra de 12 horas)

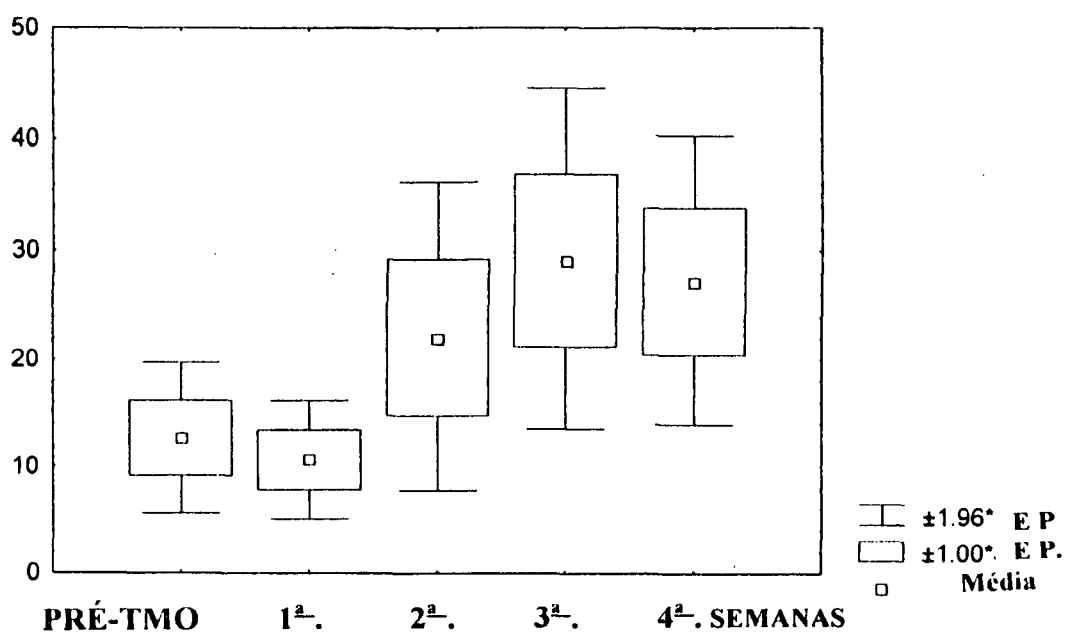
| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP | TUKEY |
|-----------------------|---------------|-------|
| PRÉ - TMO | 12,6 ± 11,3 | a |
| 1 ^a SEMANA | 10,6 ± 8,9 | a |
| 2 ^a SEMANA | 21,7 ± 22,9 | a |
| 3 ^a SEMANA | 26,3 ± 24,9 | a |
| 4 ^a SEMANA | 27,1 ± 21,2 | b |

ANOVA: p = 0,10

**TABELA 12: TESTE EXATO DE FISHER PARA
MICROALBUMINÚRIA**

| | PRÉ-TMO | 1 ^a s. | 2 ^a s. | 3 ^a s. | 4 ^a s. |
|-------------------|---------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| NORMAL | 6 | 8 | 7 | 5 | 5 |
| ANORMAL | 4 | 2 | 3 | 5 | 5 |
| valor de p | --- | 0,3 | 0,5 | 0,5 | 0,5 |

GRÁFICO 5: médias de microalbuminúria amostra de 12 horas



RESULTADOS

A análise das Tabelas 13, 14 e 15 , mostra que as variáveis glicose, bicarbonato e pH urinários não apresentam alterações estatisticamente significante.

TABELA 13 : GLICOSE URINÁRIA (g/l amostra de 12 horas)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ-TMO | 0,07 ± 0,11 |
| 1 ^a SEMANA | 0,18 ± 0,26 |
| 2 ^a SEMANA | 3,39 ± 10,40 |
| 3 ^a SEMANA | 0,16 ± 0,50 |
| 4 ^a SEMANA | 0,07 ± 0,21 |

ANOVA : p = 0,32

TABELA 14 : BICARBONATO URINÁRIO (mEq/ amostra de 12 horas)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ-TMO | 5,53 ± 11,4 |
| 1 ^a SEMANA | 1,96 ± 3,0 |
| 2 ^a SEMANA | 3,53 ± 5,0 |
| 3 ^a SEMANA | 1,83 ± 2,6 |
| 4 ^a SEMANA | 0,88 ± 0,8 |

ANOVA : p = 0,53

TABELA 15 : pH URINÁRIO

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ-TMO | 6,28 ± 0,47 |
| 1 ^a SEMANA | 6,20 ± 0,27 |
| 2 ^a SEMANA | 6,26 ± 0,41 |
| 3 ^a SEMANA | 6,14 ± 0,26 |
| 4 ^a SEMANA | 6,11 ± 0,15 |

ANOVA: p = 0,69

4. 2. 7. ANÁLISE DA FRAÇÃO EXCRETÓRIA DE SÓDIO (FENa⁺)

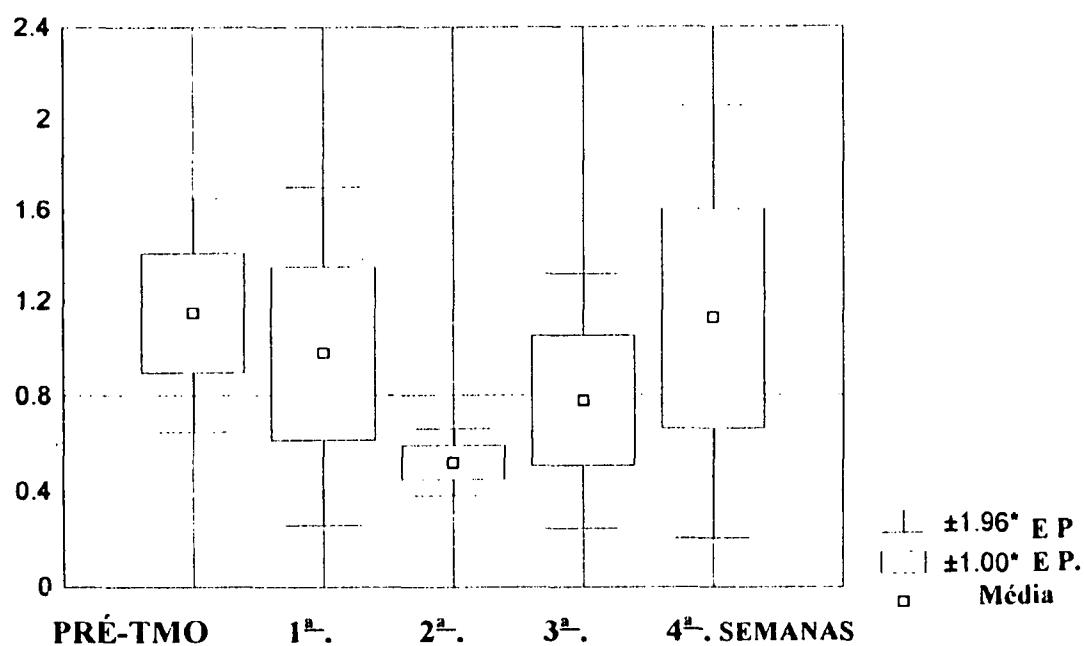
Os resultados obtidos pela determinação da FENa⁺, foram comparados através do teste ANOVA, mostrando alterações estatisticamente significantes (**Tabela 16, Gráfico 6**).

TABELA 16: FRAÇÃO EXCRETÓRIA DE SÓDIO (FENa⁺) (%)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP |
|-----------------------|---------------|
| PRÉ-TMO | 1,15 ± 0,89 |
| 1 ^a SEMANA | 0,98 ± 0,81 |
| 2 ^a SEMANA | 0,52 ± 1,16 |
| 3 ^a SEMANA | 0,78 ± 0,87 |
| 4 ^a SEMANA | 1,13 ± 1,49 |

ANOVA p = 0,05 *

GRÁFICO 6: médias de FENa⁺



4. 2 . 8. BETA 2-MICROGLOBULINA URINÁRIA

O ritmo de excreção urinária de β 2-M (mg/l) foi determinado em amostras isoladas dos pacientes transplantados de medula óssea, em um total de 70 determinações demonstrando alteração estatisticamente significativa ($p = 0,03$) (Tabela 17).

O Gráfico 7 apresenta o comportamento dos valores das médias, sugerindo uma tendência a aumento na 2^a , 3^a e 4^a semanas e que retorna à normalidade na 12^a semana.

O teste do sinal demonstra o percentual de pacientes com valores de β 2-M superiores ao normal na 2^a e 3^a semanas em relação ao pré-TMO. O teste do sinal mostrou elevação significativa em 90% e 100%, respectivamente, (Tabela 18).

O estudo das frequências pelo teste exato de Fisher demonstrou frequência de valores anormais significante maiores na 2^a, 3^a, 4^a e 12^a semanas (Tabela 19).

RESULTADOS

O estudo do comportamento da β 2-M na 12^a semana, pela regressão quadrática, mostra tendência de retorno à linha de base (Tabela 20).

TABELA 17 : BETA 2-MICROGLOBULINA URINÁRIO (mg/l)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP | TUKEY |
|------------------------|---------------|-------|
| PRÉ-TMO | 0,103 ± 0,07 | a |
| 1 ^a SEMANA | 0,096 ± 0,08 | a |
| 2 ^a SEMANA | 0,949 ± 1,44 | a |
| 3 ^a SEMANA | 0,571 ± 0,78 | a |
| 4 ^a SEMANA | 0,866 ± 1,56 | a |
| 12 ^a SEMANA | 0,180 ± 0,14 | a |

ANOVA p = 0,03*

TABELA 18: TESTE DO SINAL PARA β 2-M_U

| | % | valor de p |
|------------------------------------|------|----------------|
| β 2-M 1 ^a semana | 50% | 0,75 |
| β 2-M 2 ^a semana | 90% | 0,02* |
| β 2-M 3 ^a semana | 100% | 0,004** |
| β 2-M 4 ^a semana | 80% | 0,11 |
| β 2-M 12 ^a semana | 80% | 0,11 |

GRÁFICO 7: médias de $\beta 2-M_U$

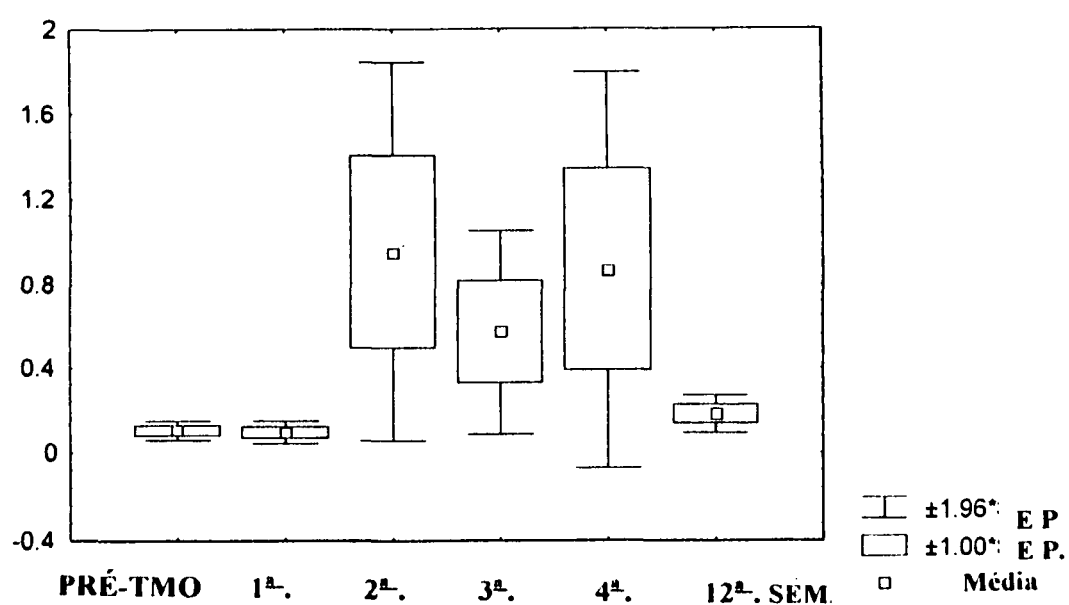


TABELA 19 : TESTE EXATO DE FISHER PARA $\beta 2-M$

| | PRÉ | 1ª s. | 2ª s. | 3ª s. | 4ª s. | 12ª s. |
|-------------------|-----|-------|----------------|----------------|---------------|---------------|
| NORMAL | 10 | 8 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| ANORMAL | 0 | 2 | 7 | 6 | 5 | 4 |
| valor de p | --- | 0.23 | 0,001** | 0,005** | 0,016* | 0,043* |

TABELA 20 : REGRESSÃO POLINOMIAL PARA NÍVEIS DE PERÍODO

| CAUSAS DA VARIAÇÃO | G.L. | PROBABILIDADE > F |
|--------------------------------|------|----------------------|
| REGRESSÃO LINEAR | 1 | 0,593 |
| R.QUADRÁTICA | 1 | 0,011 * |
| PERÍODO 12 ^a semana | | 0,047 * |

4. 2. 8. PROTEÍNA TRANSPORTADORA DO RETINOL (RBP u)

As determinações urinárias de RBP foram também de amostras isoladas num total de 70. A RBP apresentou modificação estatisticamente significativa entre o período pré-TMO e 3^a semana, comparado pela análise do teste Anova (Tabela 21, Gráfico 8).

O teste do sinal demonstra um percentual significativo de pacientes com valores de RBP_U superiores ao normal na 3^a e 4^a semanas em relação ao pré-TMO, 90 % em ambos os períodos (Tabela 22).

RESULTADOS

O estudo das freqüências pelo teste exato de Fisher demonstrou freqüência de valores anormais significativamente maiores na 3^a e 4^a semanas (Tabela 23).

O estudo do comportamento da RBP_U na 12^a semana, pela regressão quadrática mostra tendência de retorno à linha de base (Tabela 24).

TABELA 21 : RBP_U (mg/l)

| FASE DE ESTUDO | MÉDIAS ±DP | TUKEY |
|------------------------|---------------|-------|
| PRÉ-TMO | 0,109 ± 0,12 | b* |
| 1 ^a SEMANA | 0,479 ± 0,75 | ab |
| 2 ^a SEMANA | 0,781 ± 1,06 | ab |
| 3 ^a SEMANA | 6,302 ± 4,64 | a* |
| 4 ^a SEMANA | 1,500 ± 14,69 | ab |
| 12 ^a SEMANA | 0,750 ± 1,58 | ab |

ANOVA p = 0,01 *

RESULTADOS

TABELA 22 : TESTE DO SINAL PARA RBP_U

| | % | valor de p |
|-----------------------|-----|--------------|
| RBP 1ª semana | 60% | 0,75 |
| RBP 2ª semana | 80% | 0,11 |
| RBP 3ª semana | 90% | 0,02* |
| RBP 4ª semana | 90% | 0,02* |
| RBP 12ª semana | 80% | 0,11 |

TABELA 23: TESTE EXATO DE FISHER PARA RBP_U

| | PRÉ | 1ª s. | 2ª s. | 3ª s. | 4ª s. | 12ª s. |
|-------------------|------------|--------------|--------------|--------------|----------------|---------------|
| NORMAL | 7 | 5 | 3 | 2 | 1 | 5 |
| ANORMAL | 3 | 5 | 7 | 8 | 9 | 5 |
| valor de p | --- | 0,32 | 0,08 | 0,03* | 0,009** | 0,32 |

GRÁFICO 8: médias de RBP_U

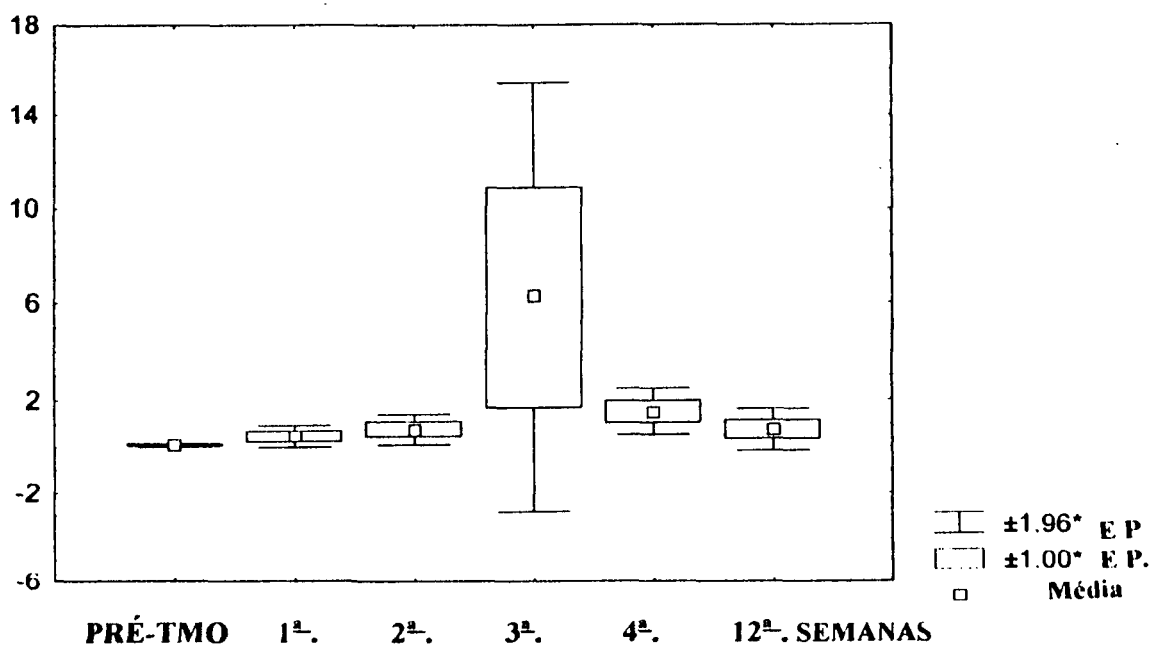


TABELA 24 : REGRESSÃO POLINOMIAL PARA NÍVEIS DE PERÍODOS

| CAUSAS DE VARIAÇÃO | G.L. | PROBABILIDADE > F |
|--------------------------------|------|-------------------|
| REGRESSÃO LINEAR | 1 | 0,3 |
| R. QUADRÁTICA | 1 | 0,003 * |
| PERÍODO 12 ^ª semana | | 0,02 * |

Discussão

4. DISCUSSÃO

Pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica, anemia aplástica severa e doença de Hodgkin, entre outros, têm em comum a opção de transplante de medula óssea (TMO) como procedimento capaz de reconstruir a hematopoese normal (PASQUINI, 1991).

O período dos primeiros 30 dias após a realização do transplante de medula óssea é crítico para os pacientes, principalmente em virtude da neutropenia, que carrega um risco maior de adquirir infecções. Nesta fase os pacientes costumam estar mais expostos a diversos agentes com possibilidade de determinar complicações sistêmicas. Tanto que, a maior incidência de doença veno-oclusiva, distúrbios metabólicos, choque e falência de múltiplos órgãos é observada neste período. Além destas complicações, há probabilidade de ocorrer rejeição e doença do enxerto contra hospedeiro (BELLO, 1992).

Uma série de alterações renais e metabólicas têm sido descritas nos pacientes submetidos a transplante de medula óssea. As alterações mais comuns são: insuficiência renal aguda, distúrbios hidroeletrólíticos (principalmente no metabolismo de sódio, potássio e magnésio), hipertensão arterial, infecção renal e outras disfunções renais. No entanto, a fisiopatogenia dessas alterações e a sua importância sobre a morbidade e mortalidade não estão claramente definidas.

Há dados que demonstram o papel lesivo da irradiação (empregada no regime de condicionamento ou preparo pré-transplante) sobre o tecido renal pós-transplante. Em pacientes que apresentaram hematúria microscópica intermitente e filtração glomerular reduzida, foram realizados estudos histopatológicos de 3 a 6 meses após o transplante que demonstraram alterações similares à nefrite pós-irradiação (LONNERHELM et al. 1991).

GUINAN et al. (1988) observaram que os pacientes submetidos a condicionamento de irradiação e quimioterapia (citarabina e ciclofosfamida) apresentavam complicações renais pós-TMO autólogo.

Um estudo publicado por CARLSON et al. (1993) demonstrou a disfunção renal a partir dos 6 meses após o transplante autólogo. Observou-se que a combinação de quimioterapia e irradiação aumenta o risco de doença renal progressiva irreversível, sendo que a diminuição do filtrado glomerular renal foi maior nos pacientes com complicações hemolíticas.

As drogas podem induzir efeitos nefrotóxicos quando usadas por breves períodos como alguns antibióticos, ou após o uso continuado como a ciclosporina (CsA). O uso de ciclosporina está associado a inúmeros efeitos colaterais, destacando-se entre eles a hipertensão arterial e a disfunção renal. CsA caracteriza-se por elevação de resistência vascular renal resultante da vasoconstrição aferente induzida

por múltiplos fatores tais como aumento do efluxo simpático, ação da vasopressina, do tromboxane A₂, da endotelina-I e aumento do cálcio citosólico. A resultante é uma diminuição da filtração glomerular, do fluxo plasmático e do fluxo sanguíneo renal (BENNET et al. 1986).

Por outro lado, a interação de CsA com outros agentes medicamentosos aumenta o nível de creatinina endógena, como com a prednisona e outros incluindo aminoglicosídeos, vancomicina e anfotericina B (ACKER et al. 1993; POLLARD et al. 1994).

Avaliaram-se as funções glomerulares e tubulares pós-TMO em 11 pacientes diagnosticados de anemia aplástica severa [3], leucemia mieloide crônica [6], leucemia mieloide aguda [1] e doença de Hodgkin [1].

Ao contrário do que é descrito na literatura, não ocorreu aumento significativo a nível estatístico nos valores de creatinina sérica dos pacientes deste estudo. Apenas existiu uma tendência a aumento das médias nos períodos de avaliação. Em três pacientes houve duplicação da creatinina em relação ao seu valor inicial (mas com normalização posterior). O envolvimento renal evoluiu com o quadro de necrose tubular aguda em apenas um paciente, sendo necessário o emprego de tratamento dialítico e retirada do estudo.

Do mesmo modo, não se observaram alterações na depuração da creatinina endógena e da excreção da creatinina urinária. Desta forma, concluiu-se que não ocorreu modificação da filtração glomerular.

Sabe-se que a velocidade de formação de creatinina depende da massa muscular corporal, sendo um subproduto do metabolismo energético está normalmente presente no plasma e, sua excreção, da taxa de filtração glomerular. Além disto, sua concentração sangüínea é muito sensível a fatores como: estado de hidratação, tipo de dieta, estado metabólico, secreção tubular, produção endógena e eliminação extrarenal. Desta forma, outro método freqüentemente empregado na avaliação da função renal é a determinação da depuração de creatinina endógena. RATAIN et al (1990) concluíram que a depuração de creatinina comparada com a depuração do DPTA-Tc ⁹⁹ mediu acuradamente a filtração glomerular em pacientes sem evidências de doença renal (LEVEY et. al. 1988).

A determinação da creatinina sérica apresenta limitações como um marcador da função renal devido a não especificidade da reação de Jaffé. Apesar de ser um método amplamente empregado e relativamente confiável, inúmeras substâncias são capazes de alterar sua determinação. Entre as substâncias que elevam falsamente o resultado da creatinina estão a glicose, os corpos cetônicos, metais pesados, antimicrobianos, levodopa, ácido ascórbico, frutose e analgésicos.

Por outro lado, a presença de bilirrubina em concentrações elevadas é a principal causa de subestimação no valor da creatinina. A provável causa desta alteração é a oxidação da bilirrubina à biliverdina, ocasionada pelo meio fortemente alcalino da reação (YUKI et al. 1989; PEDRAZZI e La ROCCA ROSSI, 1989).

Os distúrbios de concentração ou diluição renal estão intimamente relacionados com o metabolismo do sódio e da água. Comparando-se o valor do sódio sérico das duas primeiras semanas após o transplante com o determinado no período pré-transplante, observou-se uma redução significativa no período pós-transplante. A avaliação clínica dos pacientes que desenvolveram hiponatremia ficou prejudicada, em parte devido ao uso freqüente de drogas analgésicas (notadamente morfina).

A determinação de potássio sérico não demonstrou alterações estatisticamente significantes após o transplante, ainda que existissem fatores que poderiam influenciar a distribuição transcelular do potássio como administração exógena de insulina ou glicose, uso de medicamentos que aumentam a excreção renal do eletrólito e efeito “arrasto tubular” associado a expansão salina (AGARWAL et al 1994).

O estudo da excreção urinária em períodos permite uma visão da função

renal diversa da avaliação pelas concentrações séricas. Coletar amostras de urina de 24 horas é uma prática difícil. LIU et al. (1979) propuseram coletar urina de 12 horas durante a noite demonstrando que existem valores similares de sódio urinário à coleta de 24 horas, independente da ingestão de sódio. Neste estudo aplicou-se a coleta urinária de 12 horas noturnas para medir os eletrólitos, proteína e glicose.

Constatou-se diminuição estatisticamente significativa na excreção urinária de sódio nas três semanas pós-transplante quando comparada com a encontrada no período pré-transplante. A retenção urinária de sódio pode relacionar-se a secreção de aldosterona, a capacidade do rim de variar a excreção urinária de sódio que confere ao organismo a possibilidade de equilibrar a quantidade eliminada com a ingerida mantendo, desse modo, o balanço de sódio (MALNIC & MARCONDES 1986).

Embora não se tenha observado alteração significativa na excreção urinária de bicarbonato, esta anormalidade ficou evidente em todos os pacientes que fizeram uso de anfotericina pós-transplante (3 pacientes), sugerindo disfunção tubular secundária à droga. A análise dos parâmetros de eletrólitos urinários não permitiram estabelecer um padrão consistente de disfunção tubular (KENNEDY et al. 1983).

Na avaliação da integridade da barreira de ultrafiltração glomerular empregou-se a determinação quantitativa da albumina urinária. O aumento

na excreção de albumina usualmente demonstra injúria glomerular. Quando a excreção é em pequena quantidade pode derivar da redução na reabsorção tubular, sendo freqüentemente observada em pacientes com alterações tubulares renais. Aumentos na excreção da albumina em taxas não detectáveis nas fitas de urinálise é denominada microalbuminúria (20 a 200 $\mu\text{g}/\text{min}$) (FLYNN et al. 1992).

Nos quatro períodos pós-TMO da pesquisa não foram observadas alterações significativas da excreção urinária da albumina; não se definindo, portanto lesão glomerular pós-transplante. Constatou-se, entretanto, o aumento de microalbuminúria a partir da segunda semana pós-transplante em 5 pacientes (45 %) com níveis acima do normal. O período em que houve maior excreção urinária coincidiu com aquele em que ocorreu recuperação da função medular e pode, em parte, explicar a alteração observada (STRUTZ & NEILSON 1994). Não se descarta que a microalbuminúria esteja relacionada ao aumento da filtração de proteínas plasmáticas através de glomérulos normais por alteração de hemodinâmica glomerular (vasodilatação), defeito de reabsorção tubular ou nefrite intersticial induzida por agentes medicamentosos (PUSSEY et al.1982; JOHNSON et al 1994).

O rim tem um papel importante na conservação de substâncias que são essenciais ao organismo. Assim, sais, açúcares e aminoácidos são filtrados e reabsorvidos a nível renal.

No que diz respeito às proteínas, o manejo renal começou a ser investigado por SUZUKI, em 1913, e von MÖLLENDORF, em 1915. Observaram que corantes coloidais administrados intravenosamente eram captados pelas células renais. Através da infusão de proteínas exógenas e endógenas e da averiguação de sua presença em túbulos renais, foi demonstrado que as proteínas filtradas através dos glomérulos são absorvidas pelas células do túbulo contornado proximal (MALNIC e MARCONDES 1986).

As características que determinam a entrada de proteínas específicas para o ultrafiltrado glomerular são tamanho, carga e forma. A barreira glomerular se comporta funcionalmente como um filtro cujos poros apresentam um tamanho determinado e são cercados por proteínas carregadas negativamente. Conseqüentemente, as características de uma determinada proteína plasmática que impedem a sua entrada no ultrafiltrado glomerular incluem grande tamanho (peso molecular), carga negativa e configuração pouco compacta.

Microalbuminúria é encontrada em diversas situações clínicas incluindo hipertensão, pré-eclâmpsia, sífilis, febre, doenças da pele, acromegalia, infecção e ingestão de drogas. Em pacientes com diabetes melito Tipo I dá-se grande ênfase à pesquisa de albumina excretada em pequena quantidade como valor preditivo para o desenvolvimento de nefropatia (MOGENSEN 1995).

O aumento de excreção urinária de proteínas circulantes pode ser resultado do incremento da carga filtrada, sobrecarregando as células tubulares responsáveis pela sua reabsorção com conseqüente acréscimo da fração excretada (MAACK et al 1992). No estudo, a taxa de filtração glomerular não se modificou durante os períodos. Portanto, é provável que o aumento da excreção urinária da albumina seja uma expressão de um transtorno transitório funcional das células dos túbulos contornados proximais pós-TMO.

As alterações tubulares se constituem em um conjunto de afecções que comprometem de forma variada, quer isolada ou generalizada, a função do túbulo renal na ausência de alteração primária da função glomerular. O mecanismo fundamental da maioria dos distúrbios tubulares permanece sem esclarecimento definitivo. Têm sido atribuível à deficiência enzimática, falta de atividade ou falta de fonte energética para as enzimas ou, ainda a interferência com mecanismos de transporte e disfunção da célula tubular.

A determinação da excreção urinária de proteínas de baixo peso molecular como beta 2-microglobulina (β 2-M) e proteína transportadora do retinol (RBP) permite estudar a integridade funcional do sistema tubular renal.

Observou-se que as médias de β 2-M avaliadas na 2^a, 3^a e 4^a

semanas apresentaram tendência de aumento. O estudo das freqüências demonstrou valores anormais significativamente mais freqüentes na 2^a, 3^a, 4^a e 12^a semanas.

A excreção urinária de RBP também apresentou valores aumentados da 2^a à 12^a semana, atingindo significância estatística na 4^a semana. A avaliação das freqüências demonstrou valores anormais significativamente mais freqüentes na 3^a e 4^a semanas. A aplicação conjunta do estudo de β 2-M e RBP sugere alteração da função tubular proximal em pacientes de TMO. Esta alteração é possivelmente transitória, com tendência a redução após a 12^a semana, como sugerido pela regressão quadrática.

A absorção de proteína pelos túbulos está relacionada à interação eletrostática do grupo de proteínas de carga positiva e os receptores de carga aniônica da membrana. Porém, o principal mecanismo de absorção das proteínas é a endocitose. Formada a vesícula endocitótica, ela migra para o interior da célula, funde-se com os lisossomas, formando assim os fagolissomas e permitindo que as proteínas entrem em contato com as enzimas hidrolíticas para serem catabolizadas. Estudos recentes mostram que compostos isolados da borda em escova das células tubulares podem degradar angiotensina I e II à leucina e isoleucina, respectivamente. Os mesmos resultados são observados com a bradicinina, fator natriurético atrial, glucagon e aminoácidos que são intensamente hidrolizados e reabsorvidos. Entretanto, hormônios

como o do crescimento (GH), da paratiróide (PTH) e insulina são parcialmente hidrolizados (SCHARDIN & VAN EPS, 1987).

A β 2-M é uma proteína ubíqua que faz parte do complexo de histocompatibilidade maior (CHM) classe I, expressada na superfície de todas as células nucleadas. É também encontrada dentro dos grânulos dos leucócitos polimorfonucleares e liberada por estas células durante a degranulação. Também há como uma proteína secretora nos hepatócitos que é liberada em resposta a interferon α e γ . Sua síntese é aproximadamente de 200 mg/dia, estando aumentada nas doenças inflamatórias, malignas, em resposta a citocinas e pode aumentar cerca de 60 vezes o normal em pacientes com estágio final de doença renal. O comprometimento do tecido musculo-esquelético, descrito em pacientes submetidos a diálise crônica, proporciona compreensão da patogenese dos valores séricos aumentados de β 2-M associados a artropatia de diálise (McCARTHY et al. 1994).

Sabe-se que a interação entre β 2-M e o CHM tipo I e hormônios/receptores do fator de crescimento tem ação mitogênica sobre os osteoblastos. Está bem estabelecido que em tecidos degenerativos ou infectados por vírus a expressão do CHM I/ β 2-M de membrana e β 2-M solúvel nos líquidos teciduais estão aumentadas.

O aumento da expressão é mediado pela resposta das células T e sua atividade citolítica estimulando a eliminação de células infectadas ou degeneradas. O possível aumento da β 2-M solúvel tem ação fisiológica estimulando a proliferação das células vizinhas não-degenerativas reconstituído o tecido eliminado (ROWLEY et al. 1995).

Várias desordens clínicas que comprometem o túbulo renal apresentam aumento da excreção renal de β 2-M por diminuição da reabsorção tubular. Existe correlação inversa entre β 2-M e filtração glomerular renal (FGR), sendo que o valor sérico da β 2-M é considerado ideal para avaliar a FGR, ainda que, em várias doenças exista aumento na produção de β 2-M com óbvio aumento dos níveis séricos apesar de FGR normal (Editorial Kidney Int.1987). Porém, o aumento na excreção de β 2-M em glomerulopatias primárias sem alteração da FGR, é altamente representativo de injúria tubular (SESSO et al. 1992).

SCHARDIJN e van EPS em 1984, demonstraram que β 2-M urinária é método de escolha para diferenciar infecção do trato urinário alto e baixo. Eles observaram que na pielonefrite a β 2-M está notavelmente aumentada e na cistite os níveis são normais.

A RBP foi identificada e isolada na urina por BERGGARD. GODMAN descreveu sua função transportadora de vitamina A em 1968.

A RBP é sintetizada pelos hepatócitos e encontra-se complexada à TTR. O peso molecular do RBP é de 21kd uma vez liberado da TTR, que permite sua filtração glomerular, reabsorção e degradação pelas células tubulares proximais. Em condições normais, cerca de 95 % do RBP encontra-se ligado com a TTR sendo apenas os 5% livres filtrados pelo sistema glomerular. Considerando que centenas de litros de plasma são ultrafiltrados por dia e que o coeficiente de filtração desta proteína é bastante elevado, verifica-se que os níveis urinários constituem parcela reduzida da carga filtrada da mesma (KAWAGUCHI et al. 1994; PEREIRA, 1992).

SESSO et al. (1992) em um estudo de pacientes com síndrome nefrótica idiopática não encontraram aumento na excreção urinária de RBP e β 2-M. Pacientes com diagnóstico de glomerulopatia de lesões mínimas sem alterações tubulares na biopsia apresentam valores aumentados de RBP e β 2-M urinários demonstrando que disfunção tubular ocorre sem alterações morfológicas nos estudos ao microscópico óptico.

DONALDSON et al. (1990) estudaram RBP, β 2-M e alfa 1-microglobulina séricos e urinários em crianças com doença febril de etiologia não renal, e comprovaram que β 2-M estava aumentada e o RBP diminuído. Entende que a β 2-M reage como indicador positivo, enquanto o RBP reage como indicador negativo na fase aguda.

Não estava claro se as amostras urinárias recentes ou de 12 horas seriam compatíveis para a determinação de RBP e β 2-M. Sabe-se que podem existir falhas na coleta de urina em determinado período de tempo (BERNARD 1982; SESSO 1992) e que a existência do ritmo circadiano na excreção de β 2-M pode reduzir a confiabilidade do método (KOOPMAN et al. 1987). SALGADO, em 1994, investigou a excreção da β 2-M em amostras de urina recente e de 12 horas demonstrando uma excelente correlação entre as duas. Deste modo, optou-se por determinar a RBP e β 2-M em amostras recentes.

A não correlação entre β 2-M e RBP urinário com microalbuminúria em pacientes transplantados, dá uma visão de como as proteínas plasmáticas é manipuladas em níveis diferentes, glomerular e tubular. A existência de um possível mecanismo competitivo entre as proteínas com peso maior que 40 kd (albumina) e proteínas com peso menor que 40 kd (β 2-M e RBP) não esclarecida (PETERSON et al. 1969).

BERNARD et al (1987) demonstram que sobrecargas de albumina em ratos associam-se a aumentos da excreção de β 2-M. BERNARD et al. em 1992, comparando RBP e β 2-M, constataram que a diminuição da reabsorção tubular da β 2-M se relacionava com a liberação de enzimas proteolíticas pelas células tubulares danificadas. Demonstraram que a taxa de degradação da β 2-M

na urina estava aumentada e não encontraram uma relação entre a proteinúria e os níveis urinários de RBP e β 2-M.

Também BORG et al. (1991), avaliando portadores de nefropatia lúpica, não observaram correlação entre o grau de proteinúria e de excreção urinária de β 2-M em nefropatia lúpica.

No TMO foi observado uma interação complexa entre agentes medicamentosos com potencial nefrotóxico e situações clínicas que modificam a função renal. A apreciação de lesão glomerular e de disfunção tubular é evidentemente uma tarefa igualmente complexa. A análise dos índices de função glomerular, como taxa de filtração glomerular e microalbuminúria, sugerem que não ocorreu modificação relevante após o transplante.

Por outro lado, a avaliação conjunta da excreção urinária de β 2-M e RBP, como marcadores tubulares, evidenciou alteração consistente da função dos túbulos renais após a realização do enxerto de medula óssea. Estes dados sugerem que esta lesão funcional seja reversível em pacientes pós-TMO.

Conclusões

5. CONCLUSÕES

1. Não há evidências de lesão funcional glomerular nos pacientes submetidos a Transplante de Medula Óssea no período até a 12^a semana.
2. A análise conjunta de β 2-M e RBP urinários sustenta a hipótese de disfunção tubular proximal associada ao Transplante de Medula Óssea.

Referências Bibliográficas

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACKER, B.A.C.; PRUMMEL, M.F.; WEBER, J.A.; WIERSINGA, W.M.; ARISZ, L. Effect of prednisone on renal function in man. **Nephron** 65, p. 254-259, 1993.
- AGARWAL, R.; AFZALPURKAR, R.; FORDTRAN, J.S. Pathophysiology of potassium absorption and secretion by the human intestine. Special reports and reviews. **Gastroenterology**, 107, p. 548-571, 1994.
- ANDERSON, N.G.; ANDERSON, N.L.; TOLLAKSEN, S.A. Protein of human urine. I. Concentration and analysis by two-dimensional eletrophoresis. **Clinical Chemistry**, 25, n. 7, p. 1199-1209, 1979.
- BARNES, R.M.R.; ALEXANDER, L.C. β_2 -microglobulin. **Transplantation** 35, n. 6, p. 552-555, 1983.
- BATAILLE, R.; GRENIER, J.; SANY, J. Beta 2-M in myeloma: optimal use for staging, prognosis, and treatment - A prospective study of 160 patiens. **Blood**, 63, n. 2, p. 468-472, 1984.
- BAYLIS, C.; HANDA, R.K.; SORKIN, M. Glucocorticoids and control of glomerular filtration rate. **Seminars in Nephrology**, 10, n. 4, p. 320-329, 1990
- BELLO, L. **Estudo anatomopatológico do pulmões de pacientes submetidos ao transplante de medula óssea.** (Dissertação de Mestrado) UFPR. Curitiba 1992.
- BERNARD, A.M.; MOREU, D.; LAUWERYS, R. Comparison of retinol binding protein and β_2 -microglobulin determination in urine for the early detection of tubulopathy and proteinuria. **Clinica Chimica Acta**, 126, p.1-7, 1982.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BERNARD, A.M.; VYSKOCIL, A.A.; LAUWERYS, R. Assessment of urinary retinol binding protein as an index of proximal tubular injury. **Clinical Chemistry**, 33, n. 6, p. 775-779, 1987.
- BERGGARD, I.; BEAR, A.G. Isolation and properties of a low molecular weight β_2 -microglobulin occurring in human biological fluids. **The Journal of Biological Chemistry**, 243, n. 15, p. 4095-4103, 1968.
- BERGSTEIN, J.; ANDREOLIS, P.; PROVVISOR, A.J.; YUM, M. Radiation nephritis following total body irradiation and CFM in preparation for bone marrow transplantation **Transplantation**, 41, p. 63-66, 1986.
- BENNET, W.M.; NORMAN, D. Action and Toxicity of ciclosporine. **Annual Review of Medicine**, 37, p. 215-224, 1986.
- BIGAZZI, R.; BIANCHI, S.; CAMPESSE, V.; BALDARI, G. Prevalence of microalbuminuria in a large population of patients with mild to moderate essential hypertension. **Nephron**, 61, p. 94-97, 1992.
- BOHLE, A.; MACKENSEN-HAEN, S.; von GISE, H.; GRUND, K.E.; WEHRMANN, M.; BATZ, Ch.; BOGEBSCHÜTZ, O.; SCHIMITT, H.; NAGY, J.; MÜLLER, C.; MULLER, G. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. **Path. Res. Pract.** 186, p. 135-144, 1990.
- BOLLAG, W. Vitamin A and retinoids: from nutrition to pharmacotherapy in dermatology and oncology. **The Lancet**, p. 860-63 April 16, 1983
- BONSNESS, R.W.; TAUSSKY, H. On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffé reaction. **J. Biol. Chem.** 158, p. 581-591, 1945.
- BORG, E.; JONG, P.; MEIJER, S.S.; KALLENBERG, C.G.M. Tubular dysfunction in proliferative lupus nephritis. **Am. J. Nephrol.** 11, p. 16-22, 1991.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BRAREN, V.; GODDARD, J.; BRILL, A.B.; TOUYA, J.J. β_2 -microglobulin as renal diagnostic agent. **Urology**, vol. XIII, n. 6, p. 624-628, 1979.
- BURTON, C.; WALLS, J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulo-interstitial scarring. **Nephron**, 68, p. 287-293, 1994.
- CARLSON, K.; SMEDMYR, B.; HEGBERG, H.; ÖBERG, G.; SIMONSSON, B. Haemolytic uraemic syndrome and renal dysfunction following BEAC (BCNU, etoposide, ara-C, cyclophosphamide) \pm TBI and autologous BMT for malignant lymphomas. **Bone Marrow Transplantation**, 11, p. 205-208, 1993.
- COBOS, E.; HALL, R. Effects of chemotherapy on the kidney. **Seminars in Nephrology**, 13, n. 3, p. 297-305, 1993.
- COLEMAN, T.; SAMAR, R.; MURPHY, W. Autoregulation versus other vasoconstrictors in hypertension. A critical review. **Hypertension** vol. 1, n. 3, p. 324-330, 1979.
- COHEN, A.I.; HARBER, J.; CITRIN, D.L. Measurement of urinary beta2 microglobulin in the detection of cisplatin nephrotoxicity. **Cancer Treat. Rep.** 65, p. 1083-1085, 1981.
- CRESSWELL, P.; SPRINGER, T.; STROMINGER, J.; TURNER, M.; GREY, H.M.; KUBO, R.T. Immunological identity of the small sub-unit of HL-A antigens and β_2 microglobulin and its turnover on the cell membrane. **Proc. Nat. Acad. Sci.** 71, n. 5, p. 2123-2127, 1974.
- CLARK, W.; MACIAS, W.L.; MOLITORIS, B.A.; WANG, L. Membrane adsorption of β_2 -microglobulin: equilibrium and kinetic characterization. **Kidney International**, 46, p. 1140-1146, 1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- CHAPPELL, M.E.; KEELING, D.M.; PRENTICE, H.G.; SWENY, P. Haemolytic uraemic syndrome after bone marrow transplantation: an adverse effect of total body irradiation. **Bone Marrow Transplantation**, 3, p. 339-347, 1988.
- CUSI, D.; BARLASSINA, C.; NIUTA, E.; ELLI, A.; Di PALO, F.; BIANCHI, G. Mechanisms of cyclosporine-induced hypertension. **Clinical Investigation Medical**, n. 14, p. 607-613, 1991.
- DAFNIS, F.; LASKI, M. Fluid and electrolyte abnormalities in the oncology patient. **Seminars in Nephrology**, 13, n. 3, p. 281-296, 1993.
- DONALDSON, M.; CHAMBERS, R.; WOOLRIDGE, M.; WHICHER, J. α 1-M, β 2-M and RBP in childhood febrile illness and renal disease. **Pediatric Nephrology**, 4, p. 314-318, 1990.
- FLYNN, F.V.; LAPSLEY, M.; SANSOM, P.A.; COHEM, S. Urinary excretion of B 2-G1, and other markers of tubular malfunction in non-tubular renal disease. **Journal Clinical Pathology**, 45, p. 561-567, 1992.
- GUINEE, D.G.; VAN ZEE, B.; HOUGHTON, D. Clinical silent progressive renal tubulointerstitial disease during cisplatin chemotherapy. **Cancer**, 71, n. 12, p. 4050-4054, 1993.
- HALL, P.W.; VASILJEVIC, M. β_2 -microglobulin excretion as an index of renal tubular disorders with special reference to endemic Balkan nephropaty. **J. Lab. Clin. Med.** 81, n. 6, p.897-902, 1973.
- HUANG, S.; TESCHNER, M.; SCHAEFER, R.; HEIDLANG, A. Effect of metabolic acidosis on tubular proteinase activity. **Nephron**, 66, p. 344-347, 1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- IGGO, N.; PALMER, A.B.D.; SEVERN, A.; TRAFFORD, J.A.P.; MUFTI, G.J.; TAUBE, D.; PARSONS, V. Chronic dialysis in patients with multiple myeloma and renal failure: a worthwhile treatment **Quarterly Journal of Medicine**, 73, n. 270, p. 903-910, 1989.
- ISHIKAWA, S.; OKADA, K.; SAITO, T. Change in pH affect Cl^- removal and AVP action in collecting tubules. **Kidney International**, 44, p. 1235-1241, 1993.
- JIALAL, I.; NATHOO, B.C.; JOUBERT, S.M. Serum β_2 -microglobulin estimation as an indicator of glomerular filtration rate. **SA Medical Journal**, 19, p.953-954, 1982.
- KAWAGUCHI, M.; KAWASHIMA, F.; OHSHIM, K.; KAWAGUCHI, S.; WADA, H. Retinoic acid enhances the number of epidermal growth factor receptors in rat glomerular epithelial cell in vitro. **Nephron**, 68, p. 97-103, 1994.
- KALOYANIDES, G.J. Metabolic interactions between drugs and renal tubulo-interstitial cell: role in nephrotoxicity. **Kidney International**, 39 p. 531-540, 1991.
- KANNEL, W.; STAMPFER, M.; CASTELLI, W.; VERTER, J.; The prognostic significance of proteinuria: The Framingham study. **American Heart Journal**, 108, n. 5, p.1347-1352, 1984.
- KENNEDY, M.S.; DEEG, H.; SIEGEL, M.; CROWLEY, J.; STORB, R.; THOMAS, D. Acute renal toxicity with combined use of amphotericin B and cyclosporine after marrow transplantation. **Transplantation**, 35, n.- 3, p. 211-215. 1983.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- KONE, B.C.; WHELTON, A.; SANTOS, G.; SARAL, R.; WATSON, A.J. Hypertension and renal dysfunction in bone marrow transplant recipients. **Quaterly Journal of Medicine**, 69, n. 260, p. 985-995, 1988.
- KLAHR, S; SCHERIER, G; ICHKAWA, I. The progression of renal disease. **The New England Journal of Medicine**, 318, n. 25, p. 1657-1666, 1988.
- KINSELLA, J.L. Action of glucocorticoids on proximal tubule transport systems. **Seminars in Nephrology**, 10, n. 4, p. 330-338, 1990.
- KUNCIO, G.S.; NEILSON, E.G.; HAVERTY, T. Mechanisms of tubulo-interstitial fibrosis. **Kidney International**, 39, p. 550-556, 1991.
- LAPSLEY, M.; FLYNN, F.; SANSOM, P. β 2 - Glycoprotein (apolipoprotein H) excretion and renal malfunction in diabetic patients whithout clinical proteinuria **Journal Clinical Pathology** n. 43, p. 465-469, 1993.
- LEMANN, J.; DOUMAS, B.T. Proteinuria in health and disease assessed by measuring the urinary protein/creatinine ratio. **Clinical Chemical**, 33, n.2, p.297-299, 1987.
- LEUKOCYTE ADHESION MOLECULES AND KIDNEY DISEASE. Editorial review. **Kidney International**, 45, p. 1285-1300, 1994.
- LEVEY, A; PERRONE, R.; MADIAS, N. Serum creatinine and renal function. **Annual Review of Medicine**, n. 39, p. 465-490, 1988.
- LIESNER, R.; LEIPER, A.; HANN, I.; CHESSELLS, J. Late effects of intensive treatment for acute myeloid leukemia and myelodysplasia in childhood. **Journal of Clinical Oncology**, 12, n. 5, p. 916-924, 1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- LIU, K.; COOPER, R.; SOLTERO, I.; STAMLER, J. Variability in 24-hour urine sodium excretion in children. **Hypertension**, 1, n. 6, 1979.
- LIU, K.; DYER, A.; COOPER, R.; STAMLER, R.; STAMLER, J. Can overnight urine replace 24-hour urine collection to assess salt intake. **Hypertension**, 1, n. 5, p.529-536, 1979.
- LONNERHOLM, G.; CALRSON, K.; BRATTEBY, L.E.; BACKLUND, L.;HAGBERG, H.; RIKNER, G.; SMEDMYR, B.; OBERG, G.; SIMONSSON, B. Renal function after autologus bone marror transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, 8, p. 129-134, 1991.
- LUFT, F.C.; FINEBERG, N.S.; SLOAN, R.S. Overnight urine collections to estimate sodium intake. **Hypertension**, 4, n. 4, p. 494-498, 1982.
- MANDRY, J.; POSNER, M.; TUCCI, J.; EIL, Ch. Hyperphosphatemia in multiple myeloma due to a phosphate-binding immunoglobulin. **Cancer** 68, p. 1092-1094, 1991.
- MALNIC, G.; MARCONDES, M. **Fisiologia Renal**, E.P.U. São Paulo, 1986.
- MARTIN, P. Overview of marrow transplantation immunology. **Bone MarrowTransplantation**, FORMAN, BLUME, THOMAS. Chapter 3, p.16-21, 1994.
- McCARTHY, J.; WILLIANS, A.; JOHNSON, W. Serum β 2-M concentration in dialysis patients: importance of intrinsic renal function. **Laboratory and Clinical Medicine**, 123, n. 4, p. 495-505, 1994.
- MEER, J.W.; GUIOT, H.; BROEK, P.J.; FURTH, R. Infections in bone marrow transplant recipients. **Seminars in Hematology**, 21, n. 2, p.123-127, 1984.
- MIMRAN, A.; RIBSTEIN, J.; DuCAILAR, G. Is microalbuminuria a marker of early intrarenal vascular dysfunction in essential hypertension?. **Hypertension**, 23, n. 6, p.1018-1021, 1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MONGENSEN,C. Management of early nephropathy in diabetic patients. **Annual Review Medicine**, 46, p. 79-94, 1995.
- PALESTINE, A.G; AUSTIN, H; BALOW, J; ANTONOVYCH, T; SABNIS,S.; PREUSS,H; NUSSENBLATT,R. Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis.**The New England Journal of Medicine**, 314, n.- 20, p. 1293-1298, 1986.
- PASQUINI, R. **Transplante de medula óssea na anemia aplástica severa**. Estudo em 108 pacientes. (Dissertação para Livre Docente) Universidade Federal do Paraná. Curitiba 1989.
- PEREIRA, A.B.; NISHIDA, S.K.; VIERA, G.; LOMBARDI, M.T.; SILVA, M.; AJZEN, H.; RAMOS, O. Monoclonal antibody-based immunoenzymometric assays of retinol-binding protein. **Clinical Chemistry**, 39, n. 3, p. 472-476 1993.
- PEREIRA, A.B. Estudo laboratorial das proteinúrias. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, 14, n. 1, p. 7-11, 1992.
- PINTO PEDRAZZI, A.H.; La ROCCA ROSSI, A. Medicamentos e os efeitos nas análises clínico-laboratoriais. **Revista Brasileira Análise Clínica** 21, n. 3, p. 75-84, 1989.
- PHILLIPS, J.K.; BASS, P.; MAJUNDAR, G.; DAVIES, D.R.; JONES, N.; PEARSON, T.C. Renal failure caused by leukaemic infiltration in chronic lymphocytic leukaemia. **Journal Clinical Pathology**, n. 43 p..1131-1133, 1993.
- POLLARD, T.A.; LAMPASONA, V.; AKKERMAN, S.; TOM, K.; HOOKS, MULLINS, R.; MARONI, B. Vancomycin redistribution: dosing recommendations following high-flux hemodialysis. **Kidney International**, 45, p. 232-237, 1994.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PUSEY, C.D.; SALTISSE, D.; BLOD WORTH, L. ; RAINFORD,D.; CHISTIE, J. Drug associated acute interstitial nephritis: clinical and pathological features and the response to high dose steroid therapy. **Quarterly Journal of Medicine**, vol. LII, n. 206. p. 194-211, 1983.
- RASK, L.; ANUNDI, H.; ERIKSSON, U.; FREDRIKSSON, A.; NILSSON, S.;RONNE, H.; VAHLQUIST, A.; PETERSON, P. The retinol-binding protein. **Scandinavian Journal Clinical Laboratory Investigation**, 40, suppl. 154, p. 45-61, 1980.
- RENAL TUBULAR ACIDOSIS. Medical staff conference. **California Medicine**, 116, n.- 5, p. 34-43, 1972.
- RENAL AND URINARY TRACT COMPLICATIONS. **Bone Marrow Transplantation**, TRELEAVEN,J.; BARRET,J.; GALE,R. London 1992.
- ROWLEY, D.; DANG, T.; McBRIDE, L.; GERDES, M.; LU, B.; LARSEN, M. Beta 2-M is mitogenic to PC-3 prostatic carcinoma cell and antagonist to transforming growth factor β 1 action. **Cancer Research**, 55, n. 4, p. 781-786, 1995.
- SALGADO FILHO, N. Níveis séricos e urinários de β_2 -microglobulina na avaliação de pacientes portadores de LES. (Dissertação de Tese de Doutorado) Escola Paulista de Medicina. Unifesp São Paulo. 1994.
- SETHI, K.; DIAMOND, L. Aminoglycoside nephrotoxicity and its predictability **Nephron**, 27, p. 265-270, 1981.
- SESSO, R.; SANTO,A.; NISHIDA,K.; KLAG,M.; CARVALHO,J.; AJZEN,H.; RAMOS, O; PEREIRA, A.B. Prediction of steroid responsiveness in the idiopathic nephrotic syndrome using urinary retinol-binding protein and β_2 -microglobulin. **Annals of Internal Medicine**. 116, n. 11, p. 905-909, 1992.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SCHACHTER, J.; HARPER, P.; RADIN, M.; CAGGIULA, A.; McDONALD, R.; DIVEN, W. Comparison of sodium and potassium intake with excretion. **Hypertension**, 2, n. 5, p. 695-696, 1980.
- SCHARDIJN, G.H.C.; VAN EPS, L.W.S. Beta 2 microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. **Kidney International** Editorial Review, 32, p. 635-641, 1987.
- SCHRIER, R. W. : **Manual de Nefrologia. Diagnóstico e tratamento** 3ª edição. USA. 1993
- SCHENTAG, J.J.; SUTFIN, T.A.; PLAUT, M.E.; JUSKO, W.J. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β 2-microglobulin. **J. Medical**, 9, p. 210-218, 1978.
- STORB, R.; THOMAS, D. The scientific foundation of marrow transplantation based on animal studies. **Bone Marrow Transplantation**, FORMAN.;BLUME.; THOMAS, chapter 1. p. 3-11, 1994.
- SLAVIN, S. Treatment of life-threatening autoimmune disease with myeloablative doses to immunosuppressive agents: experimental background and rationale for ABMT. Case report. **Bone Marrow Transplantation**, 12, p. 85-88, 1993.
- STRUTZ, F.; NIELSON, E.G. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. **Kidney International**, 45, suppl. 45, p. S106-S110, 1994.
- SUNDBERG, A.; APPELKVIST, E.L.; BÄCKMAN, L.; DALLNER, G. Urinary π -class glutathione transferase as an indicator of tubular damage in the human kidney. **Nephron**, 67, p. 308-316, 1994.
- SUMPIO, B.E.; HAYLETT, J.P. Renal handling of proteins in normal and disease states. **Quarterly Journal of Medicine**, 57, n. 222, p. 611-635. 1985.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SVANBORG, A.; DE MAN, P.; SANDBERG, T. Renal involvement in urinary tract infection. **Kidney International**, 39, p. 541-549, 1991.
- STILLWELL, T.; BENSON, R. Cyclophosphamide induced hemorrhagic cystitis. **Cancer**, 6, n. 3, p. 451-457, 1988.
- TEASDALE, C.; MANDER, R.; FIFIELD, R.; KEYSER, J.; NEWCOMBE, R.; HUGES, L. Serum Beta 2- M, in controls and cancer patients. **Clinical Chim. Acta**. n. 78, p. 135, 1977.
- TSUKAHARA, H.; FUJII, Y.; TSUCHIDA, S. ; HIROAKA, M.; MORIKAWA, K.; HARUKI, S.; SUDO, M. Renal handling of albumin and β_2 -microglobulin in neonates. **Nephron**, 68, p. 212-216, 1994.
- TORFFVIT, O.; AGARDH, C. Tubular secretion of Tamm-Horsfall protein is decreased in Type I diabetic patients with diabetic nephropathy. **Nephron**, 65, p. 227-231, 1993.
- VIBERTI, G.C.; KEEN, H.; MACKINTOSH, D. Beta 2-microglobulinaemia A sensitive index of diminishing renal function in diabetes. **British Medical Journal**, 282, p. 95-98, 1981.
- VIBERTI, G.C.; BILOUS, R.W.; MACKINTOSH, D. Monitoring glomerular function in diabetic nephropathy - A prospective study. **American Journal of Medicine**, n. 74, p. 256-264, 1983.
- VREE, T.B.; GUELEN, P.; JONGMAN-NIX, B.; WALENKAMP, G.H. The relationship between the renal clearance of creatinine and the apparent renal clearance of β_2 micromicroglobulin in patients with normal and impaired kidney function. **Clinica Chimica Acta**, 114, p. 93-99, 1981.
- YUDKIN, J.; FORREST, R.D.; JACKSON, C. Microalbuminuria as predictor of vascular disease in non-diabetic subjects. p. 530-533, 1988.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- YEE, G.C; KENNEDY, M.S; DEEG, H.J; LEONARD, T.M; THOMAS,E.D; STORB, R. Cyclosporine-associated renal dysfunction in Marrow Transplant recipients. **Transplantation Proceedings**, vol. XVII, n. 4, supply 1, p. 196-201, 1985.
- YUKI, M.; MARTINS, H.P.; CASTILHO, L.N.; AZEVEDO, R.S. Avaliação crítica da interferência da bilirrubina na dosagem de creatinina sérica pela reação de Jaffé. **Revista Brasileira de Patologia Clínica**, 25, n. 2, p.47-51 1989.
- WILLIAMS, P.; FASS, G.; BONE, J. Renal pathology and proteinuria determine progression in untreated mild/moderate chronic renal failure. **Quarterly Journal of Medicine**, 67, n. 252, p. 343-354, 1988.

Anexo

TABELAS:

Tabela 2. Características dos pacientes

| PACIENTES | SEXO | IDADE (anos) | DIAGNÓSTICO |
|-----------|------|--------------|-------------|
| AAF | M | 25 | AAS |
| ASS | F | 23 | AAS |
| DFC | M | 22 | AAS |
| ERB | M | 29 | LMC |
| EMS | F | 40 | LMC |
| MCC | F | 42 | LMC |
| JFN | M | 21 | LMC |
| LRSV | F | 29 | LMC |
| EBF | F | 17 | LMC |
| MGGS | F | 40 | LMA |
| RJM | F | 22 | DH |

LMC: leucemia mielóide crônica
LMA: leucemia mielóide aguda

AAS: anemia aplástica severa
DH : doença de Hodgkin

Tabela 25: Creatinina sérica (mg/dl)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 0,9 | 1,0 | 0,6 | 0,7 | 0,5 |
| Nº 2 | 1,1 | 1,1 | 0,9 | 1,2 | 0,9 |
| Nº 3 | 0,5 | 0,5 | 0,6 | 0,6 | 0,6 |
| Nº 4 | 0,4 | 0,6 | 0,5 | 1,2 | 1,9 |
| Nº 5 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,6 | 0,6 |
| Nº 6 | 0,8 | 0,7 | 0,6 | 0,9 | 0,9 |
| Nº 7 | 0,8 | 0,5 | 0,6 | 0,7 | 0,9 |
| Nº 8 | 0,6 | 0,8 | 0,5 | 1,0 | 1,3 |
| Nº 9 | 0,8 | 0,5 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| Nº 10 | 0,5 | 0,7 | 0,4 | 0,6 | 0,6 |
| MÉDIA | 0,69 | 0,70 | 0,63 | 0,80 | 0,89 |
| DP | 0,22 | 0,21 | 0,11 | 0,80 | 0,42 |

Tabela 26: Creatinina urinária (mg/ amostra de12h.)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 20 | 20 | 61 | 69 | 144 |
| Nº 2 | 166 | 17 | 121 | 79 | 54 |
| Nº 3 | 57 | 66 | 60 | 113 | 38 |
| Nº 4 | 35 | 28 | 45 | 126 | 29 |
| Nº 5 | 14 | 49 | 83 | 105 | 129 |
| Nº 6 | 53 | 184 | 86 | 121 | 81 |
| Nº 7 | 55 | 80 | 61 | 85 | 76 |
| Nº 8 | 194 | 50 | 30 | 42 | 110 |
| Nº 9 | 70 | 65 | 72 | 80 | 102 |
| Nº 10 | 33 | 106 | 69 | 120 | 110 |
| MÉDIA | 69,7 | 66,5 | 68,8 | 94,0 | 87,3 |
| DP | 61,0 | 49,7 | 24,7 | 27,3 | 38,5 |

Tabela 28: Depuração de creatinina (ml/min/1,73m²)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 86 | 86 | 120 | 120 | 120 |
| Nº 2 | 102 | 102 | 120 | 94 | 120 |
| Nº 3 | 120 | 120 | 110 | 110 | 110 |
| Nº 4 | 120 | 120 | 120 | 55 | 34 |
| Nº 5 | 120 | 120 | 118 | 118 | 118 |
| Nº 6 | 108 | 112 | 120 | 96 | 96 |
| Nº 7 | 103 | 115 | 120 | 110 | 91 |
| Nº 8 | 120 | 120 | 90 | 72 | 65 |
| Nº 9 | 120 | 85 | 115 | 115 | 115 |
| Nº 10 | 108 | 91 | 108 | 108 | 110 |
| MÉDIA | 117,7 | 108,4 | 113,6 | 99,8 | 97,9 |
| DP | 9,36 | 15,4 | 9,36 | 21,2 | 28,2 |

Tabela 29: Sódio sérico (mEq/l)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 138 | 135 | 131 | 134 | 131 |
| Nº 2 | 138 | 135 | 133 | 139 | 131 |
| Nº 3 | 138 | 133 | 134 | 138 | 134 |
| Nº 4 | 140 | 132 | 132 | 128 | 139 |
| Nº 5 | 138 | 131 | 136 | 133 | 139 |
| Nº 6 | 140 | 127 | 131 | 137 | 136 |
| Nº 7 | 135 | 133 | 133 | 132 | 134 |
| Nº 8 | 132 | 133 | 132 | 133 | 140 |
| Nº 9 | 136 | 135 | 135 | 138 | 135 |
| Nº 10 | 138 | 136 | 135 | 142 | 140 |
| MÉDIA | 137,3 | 132,0 | 133,2 | 135,6 | 135,9 |
| DP | 2,42 | 2,66 | 1,75 | 3,24 | 3,38 |

Tabela 30: Sódio urinário (mEq/12h.)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 93 | 93 | 76 | 81 | 160 |
| Nº 2 | 158 | 68 | 75 | 76 | 83 |
| Nº 3 | 103 | 80 | 86 | 89 | 126 |
| Nº 4 | 140 | 18 | 90 | 88 | 116 |
| Nº 5 | 73 | 44 | 87 | 74 | 85 |
| Nº 6 | 88 | 76 | 68 | 51 | 116 |
| Nº 7 | 58 | 55 | 41 | 45 | 94 |
| Nº 8 | 79 | 80 | 87 | 73 | 40 |
| Nº 9 | 178 | 140 | 91 | 95 | 112 |
| Nº 10 | 120 | 82 | 73 | 134 | 100 |
| MÉDIA | 109,0 | 73,6 | 77,4 | 80,6 | 102,2 |
| DP | 39,1 | 32,1 | 15,0 | 24,6 | 31,5 |

Tabela 31: Potássio sérico (mEq/l)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 4,6 | 4,6 | 4,3 | 4,2 | 3,6 |
| Nº 2 | 3,9 | 4,0 | 3,6 | 3,2 | 3,5 |
| Nº 3 | 4,3 | 4,2 | 4,2 | 4,6 | 5,0 |
| Nº 4 | 3,3 | 4,2 | 4,4 | 3,8 | 3,7 |
| Nº 5 | 3,9 | 3,9 | 4,2 | 4,0 | 5,2 |
| Nº 6 | 3,9 | 4,2 | 3,8 | 3,9 | 4,7 |
| Nº 7 | 3,8 | 4,7 | 4,0 | 4,8 | 3,5 |
| Nº 8 | 3,5 | 3,8 | 3,9 | 3,6 | 4,1 |
| Nº 9 | 3,4 | 4,1 | 3,8 | 4,6 | 4,0 |
| Nº 10 | 4,4 | 4,4 | 5,0 | 4,4 | 4,4 |
| MÉDIA | 3,90 | 4,21 | 4,12 | 4,11 | 4,17 |
| DP | 0,43 | 0,28 | 0,39 | 0,48 | 0,62 |

Tabela 32: Potássio urinário (mEq/ 12h.)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 13 | 13 | 22 | 12 | 45 |
| Nº 2 | 13 | 12 | 15 | 7 | 13 |
| Nº 3 | 8 | 12 | 22 | 10 | 24 |
| Nº 4 | 14 | 2 | 16 | 13 | 12 |
| Nº 5 | 7 | 11 | 3 | 32 | 30 |
| Nº 6 | 11 | 15 | 23 | 33 | 35 |
| Nº 7 | 5 | 7 | 25 | 20 | 26 |
| Nº 8 | 35 | 10 | 16 | 25 | 22 |
| Nº 9 | 52 | 36 | 52 | 6 | 7 |
| Nº 10 | 5 | 18 | 11 | 27 | 15 |
| MÉDIA | 16,6 | 13,5 | 19,7 | 19,3 | 22,9 |
| DP | 15,2 | 8,9 | 13,4 | 9,5 | 11,6 |

Tabela 33: Cloro sérico (mEq/l)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 110 | 110 | 100 | 108 | 105 |
| Nº 2 | 105 | 107 | 114 | 103 | 106 |
| Nº 3 | 109 | 106 | 116 | 105 | 107 |
| Nº 4 | 100 | 105 | 93 | 115 | 114 |
| Nº 5 | 108 | 117 | 102 | 103 | 105 |
| Nº 6 | 100 | 110 | 108 | 104 | 110 |
| Nº 7 | 105 | 105 | 108 | 108 | 110 |
| Nº 8 | 107 | 109 | 110 | 110 | 124 |
| Nº 9 | 111 | 108 | 115 | 113 | 110 |
| Nº 10 | 99 | 107 | 105 | 115 | 110 |
| MÉDIA | 105,4 | 108,4 | 107,4 | 108,1 | 110,1 |
| DP | 4,40 | 3,53 | 6,52 | 4,84 | 5,55 |

Tabela 34: Bicarbonato urinário mEq/ amostra 12 h

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 1,2 | 0,5 | 1,2 | 2,1 | 0,9 |
| Nº 2 | 2,1 | 0,9 | 1,1 | 1,3 | 1,2 |
| Nº 3 | 1,5 | 0,6 | 0,4 | 0,7 | 0,7 |
| Nº 4 | 0,6 | 0,5 | 3,8 | 1,4 | 3,1 |
| Nº 5 | 7,3 | 9,8 | 0,9 | 0,9 | 0,4 |
| Nº 6 | 0,7 | 1,0 | 10,5 | 0,6 | 0,8 |
| Nº 7 | 39,4 | 0,4 | 0,6 | 0,6 | 0,4 |
| Nº 8 | 0,8 | 0,6 | 1,0 | 0,5 | 0,3 |
| Nº 9 | 0,6 | 0,7 | 0,4 | 9,3 | 0,6 |
| Nº 10 | 1,1 | 4,6 | 15,4 | 0,9 | 0,9 |
| MÉDIA | 5,53 | 1,96 | 3,53 | 1,83 | 0,88 |
| DP | 11,4 | 3,0 | 5,0 | 2,6 | 0,8 |

Tabela 35: pH urinário

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 6,078 | 6,071 | 6,037 | 6,050 | 6,083 |
| Nº 2 | 6,013 | 6,065 | 6,033 | 6,052 | 6,038 |
| Nº 3 | 6,056 | 6,000 | 6,070 | 6,057 | 6,060 |
| Nº 4 | 6,067 | 6,084 | 6,583 | 6,170 | 6,520 |
| Nº 5 | 6,086 | 6,757 | 6,031 | 6,077 | 6,040 |
| Nº 6 | 6,073 | 6,032 | 6,900 | 6,033 | 6,250 |
| Nº 7 | 7,440 | 6,034 | 6,010 | 6,060 | 6,063 |
| Nº 8 | 6,038 | 6,037 | 6,079 | 6,006 | 6,058 |
| Nº 9 | 6,053 | 6,390 | 5,990 | 6,880 | 6,060 |
| Nº 10 | 6,052 | 6,590 | 6,701 | 6,079 | 6,057 |
| MÉDIA | 6,280 | 6,200 | 6,260 | 6,140 | 6,110 |
| DP | 0,47 | 0,27 | 0,41 | 0,26 | 0,15 |

Tabela 36: Glicosúria (g/ amostra de12h.)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 0,06 | 0,21 | 0,30 | 000 | 000 |
| Nº 2 | 0,05 | 0,06 | 0,09 | 000 | 000 |
| Nº 3 | 000 | 0,54 | 000 | 000 | 000 |
| Nº 4 | 0.40 | 0,78 | 0,10 | 000 | 000 |
| Nº 5 | 0,05 | 0,09 | 000 | 000 | 000 |
| Nº 6 | 0,04 | 0,13 | 0,08 | 1,60 | 0,04 |
| Nº 7 | 0,08 | 000 | 000 | 000 | 000 |
| Nº 8 | 0,05 | 000 | 000 | 000 | 000 |
| Nº 9 | 000 | 000 | 39,9 | 000 | 000 |
| Nº 10 | 0,03 | 0,05 | 000 | 000 | 000 |
| MEDIANA | 0,05 | 0,09 | 0,30 | --- | ----- |
| DP | 0,11 | 0,26 | 10,4 | 0,50 | 0,21 |

Tabela 37: FENA (%)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 3,0 | 3,0 | 0,6 | 0,6 | 0,4 |
| Nº 2 | 0,7 | 3,3 | 0,4 | 0,8 | 1,0 |
| Nº 3 | 0,6 | 0,4 | 0,6 | 0,3 | 1,0 |
| Nº 4 | 1,1 | 0,2 | 0,7 | 0,6 | 1,0 |
| Nº 5 | 1,8 | 0,4 | 0,5 | 0,3 | 0,2 |
| Nº 6 | 0,9 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,9 |
| Nº 7 | 0,6 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,8 |
| Nº 8 | 0,1 | 0,9 | 1,0 | 1,2 | 0,9 |
| Nº 9 | 1,4 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,5 |
| Nº 10 | 1,3 | 0,5 | 0,4 | 3,1 | 1,2 |
| MÉDIA | 1,15 | 0,98 | 0,52 | 0,78 | 1,13 |
| DP | 0,89 | 0,81 | 1,165 | 0,87 | 1,49 |

Tabela 38: Microalbuminúria (mg/l amostra de 12h.)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Nº 1 | 3,0 | 3,0 | 0,6 | 0,6 | 0,4 |
| Nº 2 | 0,7 | 3,3 | 0,4 | 0,8 | 1,0 |
| Nº 3 | 0,6 | 0,4 | 0,6 | 0,3 | 1,0 |
| Nº 4 | 1,1 | 0,2 | 0,7 | 0,6 | 1,0 |
| Nº 5 | 1,8 | 0,4 | 0,5 | 0,3 | 0,2 |
| Nº 6 | 0,9 | 0,2 | 0,3 | 0,2 | 0,9 |
| Nº 7 | 0,6 | 0,2 | 0,2 | 0,2 | 0,8 |
| Nº 8 | 0,1 | 0,9 | 1,0 | 1,2 | 0,9 |
| Nº 9 | 1,4 | 0,7 | 0,6 | 0,5 | 0,5 |
| Nº 10 | 1,3 | 0,5 | 0,4 | 3,1 | 1,2 |
| MÉDIA | 1,15 | 0,98 | 0,52 | 0,78 | 1,13 |
| DP | 0,89 | 0,81 | 1,165 | 0,87 | 1,49 |

Tabela 39: β 2-M (mg/l)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA | 12ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Nº 1 | 0,042 | 0,009 | 0,109 | 0,376 | 0,031 | 0,088 |
| Nº 2 | 0,064 | 0,233 | 0,172 | 2,420 | 1,360 | 0,430 |
| Nº 3 | 0,089 | 0,239 | 0,353 | 0,154 | 0,868 | 0,111 |
| Nº 4 | 0,237 | 0,072 | 0,034 | 0,300 | 4,950 | 0,034 |
| Nº 5 | 0,040 | 0,156 | 3,200 | 1,560 | 0,087 | 0,101 |
| Nº 6 | 0,047 | 0,110 | 4,090 | 0,052 | 0,134 | 0,336 |
| Nº 7 | 0,167 | 0,008 | 0,559 | 0,200 | 0,260 | 0,336 |
| Nº 8 | 0,143 | 0,019 | 0,350 | 0,305 | 0,832 | 0,229 |
| Nº 9 | 0,181 | 0,075 | 0,356 | 0,241 | 0,035 | 0,058 |
| Nº 10 | 0,026 | 0,047 | 0,270 | 0,101 | 0,101 | 0,086 |
| MÉDIA | 0,103 | 0,096 | 0,949 | 0,571 | 0,866 | 0,180 |
| DP | 0,07 | 0,08 | 1,44 | 0,78 | 1,56 | 0,14 |

Tabela 40: RBP (mg/l)

| PACIENTE | PRÉ-TMO | 1ª SEMANA | 2ª SEMANA | 3ª SEMANA | 4ª SEMANA | 12ª SEMANA |
|----------|---------|-----------|-----------|-----------|-----------|------------|
| Nº 1 | 0,045 | 0,225 | 0,223 | 0,251 | 0,251 | 0,040 |
| Nº 2 | 0,243 | 0,211 | 0,261 | 0,268 | 1,390 | 1,540 |
| Nº 3 | 0,044 | 1,700 | 1,350 | 0,853 | 0,352 | 0,076 |
| Nº 4 | 0,302 | 0,119 | 0,028 | 47,31 | 2,190 | 0,604 |
| Nº 5 | 0,021 | 2,080 | 0,219 | 4,420 | 2,150 | 0,143 |
| Nº 6 | 0,020 | 0,228 | 2,270 | 0,072 | 0,651 | 0,246 |
| Nº 7 | 0,033 | 0,012 | 3,000 | 8,920 | 2,250 | 0,246 |
| Nº 8 | 0,034 | 0,040 | 0,072 | 0,410 | 5,280 | 4,580 |
| Nº 9 | 0,332 | 0,111 | 0,164 | 0,092 | 0,103 | 0,017 |
| Nº 10 | 0,016 | 0,065 | 0,222 | 0,430 | 0,430 | 0,086 |
| MÉDIA | 0,109 | 0,469 | 0,781 | 6,510 | 1,505 | 0,758 |
| DP | 0,12 | 0,75 | 1,06 | 4,64 | 14,6 | 1,58 |